



**Relação neutrófilos-linfócitos e associação com o estado
nutricional em doentes com tumores sólidos
metastáticos: análise prospetiva na quimioterapia**

Ana Cláudia Henriques Benevides Pereira Inácio

Orientador: Professor Doutor Luís António Marques da Costa

Coorientador: Mestre Paulo Jorge de Moraes Zamith Nicola

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Epidemiologia

2019



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

**Relação neutrófilos-linfócitos e associação com o estado
nutricional em doentes com tumores sólidos
metastáticos: análise prospetiva na quimioterapia**

Ana Cláudia Henriques Benevides Pereira Inácio

Orientador: Professor Doutor Luís António Marques da Costa

Co-orientador: Mestre Paulo Jorge de Moraes Zamith Nicola

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Epidemiologia

2019

**A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da
Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 23 de Julho de 2019**

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Luís Costa, por ter lançado o desafio deste estudo e por ter aceitado ser o meu orientador, o que muito me honrou. Agradeço igualmente a disponibilidade e prontidão para as várias solicitações.

Ao Mestre Paulo Nicola, por ter aceitado ser o meu co-orientador, ter acreditado neste estudo e ter tido uma presença e intervenção constantes e muito enriquecedoras em todas as fases.

Ao Mestre André Mansinho, por ter aceitado ser meu consultor e ter contribuído muito positivamente para o protocolo e para o estudo de investigação.

À Mestre Cecília Melo Alvim, por ter aceitado ser minha consultora, me ter ajudado na recolha de dados adicional e ter contribuído de forma muito benéfica na revisão deste estudo.

À Mestre Sónia Velho, por ter aceitado ser minha consultora e ter tido um papel fulcral no protocolo e no estudo de investigação.

Ao Mestre António Gomes, por ter aceitado ser meu consultor, ter iniciado comigo a análise estatística univariada e bivariada, e pelo empenho e entusiasmo a equacionar os possíveis cenários de inferência estatística.

À minha Diretora de Serviço, Dr^a Patrícia Almeida Nunes, por me ter autorizado a frequência das aulas do Mestrado, o que me permitiu a concretização do 1^o ano de estudos.

Ao Professor Doutor Paulo Nogueira, por ter respondido prontamente às minhas solicitações via *email* e por ter reunido comigo e com o co-orientador deste estudo, Mestre Paulo Nicola, no sentido de esclarecer todas as questões colocadas, o que contribuiu bastante para o enriquecimento dos resultados deste estudo.

À Mestre Matilde Valente Rosa, por me ter aconselhado na análise estatística e me ter transmitido as palavras que eu desejava ouvir, nomeadamente explorar exaustivamente todas as variáveis tentando obter o modelo estatístico.

À Mestre Inês Neves e à Mestre Cristina Antunes, pela motivação que me transmitiram da elaboração da dissertação e pela crítica da análise estatística efetuada.

À Equipa de Enfermagem do Hospital de Dia de Oncologia, pelo empenho e profissionalismo diários e por me terem acolhido como se fosse um elemento constantemente presente na Equipa.

Aos Assistentes Técnicos da Consulta de Oncologia, pela prontidão na resposta às informações por mim solicitadas e por me terem facultado alguns dos processos clínicos.

Às Assistentes Técnicas Inês Catita e Ana Januário, por me terem facultado a informação dos doentes com tumores sólidos metastáticos. À Inês Catita, por me ter igualmente cedido os processos clínicos dos doentes que já estavam no arquivo.

Aos doentes que aceitaram participar no estudo, sabendo que não teriam qualquer contrapartida, e mesmo assim acreditaram que a sua participação seria importante para o desenvolvimento do estudo.

Às minhas colegas e amigas, Dr.ª Carla Pedro, Dr.ª Marta Eusébio, Dr.ª Rita Dias e Mestre Sandra Mexia, pela longa amizade, presença e preocupação constantes relativamente à elaboração da dissertação.

Aos meus Pais, Carlos Inácio e Hermínia Inácio, os digníssimos responsáveis pela minha existência, pelo concretizar deste estudo e sonho e pelo apoio incondicional demonstrado.

Ao meu filho, Gonçalo Paulino, por ter compreendido uma mãe por vezes ausente e ter atribuído a importância devida à concretização deste estudo.

Índice Geral

Agradecimentos	V
Índice Geral	VII
Resumo	XI
Abstract	XIII
Índice de Figuras	XV
Índice de Tabelas	XVII
Lista de Abreviaturas.....	XIX
Introdução.....	2
Capítulo 1 - Introdução.....	4
1.1 - Resposta imunitária e estado nutricional nos doentes oncológicos	4
1.2 – Impacto da quimioterapia no estado nutricional	5
Enquadramento Conceptual	8
Capítulo 2 - Enquadramento conceptual.....	10
2.1 – Avaliação do estado nutricional no doente oncológico.....	10
2.2 – Relação entre o estado nutricional e a resposta inflamatória sistémica.....	12
2.3 - Prognóstico dos doentes com tumores sólidos metastáticos	14
2.4 – Relação entre o estado imunológico na <i>baseline</i> , o estado nutricional e o prognóstico.....	15
2.5 – Modelo conceptual do estudo	17
Objetivos	20
Capítulo 3 - Objetivos	22
Materiais e Métodos	24
Capítulo 4 - Materiais e Métodos.....	26
4.1 – Processo de colheita de dados e avaliação da composição corporal	26
4.2 – Avaliação da composição corporal por antropometria, BIA e força de preensão palmar e avaliação do estado nutricional por PG-SGA	27
4.2.1 - Antropometria.....	27
4.2.2 - Bioimpedância	30
4.2.3 – Força de preensão palmar	32

4.2.4 – <i>Patient-Generated – Subjective Global Assessment (PG-SGA)</i>	34
4.3 – Categorização da localização do tumor primário	35
4.4 - Análise estatística	36
4.5 – Aspectos éticos e deontológicos	37
Resultados.....	40
Capítulo 5 - Resultados	42
5.1 – Descrição dos participantes.....	42
5.2 – Evolução dos fatores dos participantes entre T0 e T1	49
5.3 – Análise dos fatores associados à RNL em T0, T1 e na sua variação	56
5.4 – Verificação de correlações entre os valores da RNL e os parâmetros analíticos e nutricionais	59
5.5 –Modelação da associação entre as variáveis demográficas e clínicas e a relação neutrófilos-linfócitos	66
5.6– Métodos antropométricos, BIA e força de preensão palmar vs PG- SGA	70
Discussão.....	74
Capítulo 6 - Discussão	76
6. 1 - Fatores associados com a desnutrição	76
6. 2 - O estado nutricional como fator de prognóstico.....	78
6. 3 - A relação entre o sistema imunitário e o estado nutricional	79
6.4 - Comparação dos métodos de avaliação da composição corporal	81
6.5 - Limitações do estudo	82
Conclusões.....	84
Capítulo 7 - Conclusões	86
Conflito de Interesses	86
Referências Bibliográficas.....	88
Referências Bibliográficas.....	90
Apêndices	94
Apêndice A - Definição de variáveis.....	96
Apêndice B - Documento de consentimento informado.....	102
Apêndice C - Folha de apresentação do estudo.....	106
Apêndice D - Instrumento de colheita de dados.....	110

Apêndice E - Aplicação do Teste de <i>Shapiro-Wilk</i> para distribuição gaussiana de variáveis contínuas	116
Apêndice F – Verificação dos pressupostos do modelo de Regressão Linear em T0.....	120
Apêndice G – Verificação dos pressupostos do modelo de Regressão Linear em T1	126
Apêndice H – Verificação dos pressupostos do modelo de Regressão Linear das Variações entre T0 e T1	132
Anexos.....	138
Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa.....	140
Anexo B - Aprovação da Comissão Nacional de Proteção de Dados.....	144
Anexo C - Ferramenta de avaliação do estado nutricional: PG-SGA.....	150

Resumo

Introdução: A resposta inflamatória sistémica crónica está claramente implicada no progressivo declínio nutricional e funcional dos doentes oncológicos. Os leucócitos, que englobam principalmente linfócitos, neutrófilos e monócitos, desempenham um papel importante na resposta imunitária contra a infeção e danos tecidulares. Na fase que precede o tratamento em vários tipos de cancro, um nível sanguíneo de linfócitos elevado associa-se a um melhor prognóstico. Os níveis sanguíneos de neutrófilos, por seu lado, encontram-se elevados no crescimento tumoral e de metástases, estando associados à estimulação da angiogénese tumoral e na mediação da imunossupressão. Presentemente atribui-se um pior prognóstico a um nível de neutrófilos elevado, e uma razão neutrófilos/linfócitos (RNL) elevada está associada a uma redução na sobrevida global em muitos doentes com neoplasias malignas. Estudos recentes apontam para um aumento da imunossupressão em indivíduos obesos, desnutridos e com baixo peso, conduzindo a um mau prognóstico em doentes oncológicos.

Objetivos: Avaliar a influência do estado nutricional na RNL no primeiro dia do primeiro ciclo de quimioterapia (QT) (T0) e às 12-19 semanas após o início de QT (T1), e comparar os métodos de avaliação da composição corporal, por bioimpedância elétrica (BIA), antropometria e força de preensão palmar, com a ferramenta *gold-standard* de avaliação de estado nutricional em doentes oncológicos, o *Patient Generated - Subjective Global Assessment* (PG-SGA).

Métodos: Estudo longitudinal prospetivo, observacional e analítico, com dois momentos de observação para cada indivíduo incluído. A população estudada compreendeu os doentes com tumores sólidos metastáticos do Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, com idade igual ou superior a 18 anos, que iniciaram QT no Hospital de Dia de Oncologia entre o dia 1 de junho de 2017 e 8 de fevereiro de 2018. Foram incluídas todas as localizações de tumor relativas ao período de recrutamento. Cada participante foi submetido a pelo menos um momento de observação. A amostragem do estudo foi de conveniência e não sistemática. Para as variáveis contínuas foram verificadas as correlações bivariadas não paramétricas (*Spearman*). Para as variáveis categóricas foram verificadas as associações através do Teste do Qui-quadrado. Para a obtenção de um modelo estatístico efetuou-se uma Regressão Linear Múltipla com a variável dependente RNL. Para a comparação dos métodos de avaliação da composição corporal com o PG-SGA, foi efetuado o cálculo da sensibilidade e da especificidade dos métodos de BIA, antropométricos e força de preensão palmar.

Resultados: A amostra foi constituída por 47 doentes em T0, pertencendo 27 (57,4%) ao sexo masculino e 20 (42,6%) ao sexo feminino. Em T1 a amostra compreendeu 33 doentes, correspondendo 19 (57,6%) ao sexo masculino e 14 (42,4%) ao sexo feminino. A idade mínima em T0 foi de 33 anos e a máxima foi de 84 anos, com uma média de 64 anos. A idade média e as idades mínima e máxima em T1 corresponderam às de T0. No que respeita aos doentes que se mantiveram em seguimento no estudo, em T1 houve um decréscimo da mediana do índice de massa corporal (IMC) (de 25,0 Kg/m² para 23,7 Kg/m²). Na prega cutânea tricipital existiu uma redução da mediana na classe de eutrofia e de pré-obesidade/obesidade, e na

classe de magreza ocorreu um ligeiro aumento. Na força de preensão palmar houve um acréscimo generalizado da mediana, tendo ocorrido o maior aumento na classe de magreza, seguindo-se a eutrofia e posteriormente a pré-obesidade/obesidade. Na massa muscular esquelética, as únicas classes em que houve uma variação positiva da mediana foram a de magreza e pré-obesidade/obesidade. Na massa gorda, houve um acréscimo da mediana nas classes de magreza e mais consistente na classe de eutrofia e uma redução na classe de pré-obesidade/obesidade. Na classificação do PG-SGA, a maioria apresentava-se bem nutrido em T0 (n=19; 63,3%) e encontrava-se na classe de eutrofia (n=10; 33,3%). Relativamente à evolução para T1, apenas 5 doentes (16,6%) que se encontravam no estado bem nutrido em T0 pioraram para T1. Pode verificar-se que no sistema digestivo alto e no sistema respiratório não ocorreu perda ponderal de T0 para T1. Constatou-se que os doentes com localização do tumor no sistema digestivo baixo e sistema genito-urinário e mama foram aqueles em que houve uma maior perda ponderal (n=11; 33,4%).

Conclusões: Verificou-se em T0 que a perda ponderal, o nível sérico de hemoglobina e a idade são preditores da RNL. Em T1 verificou-se que o parâmetro da composição corporal obtido por BIA, massa gorda foi preditor da RNL. Não ficou demonstrado que os métodos de antropometria, BIA e força de preensão palmar tenham uma elevada sensibilidade e especificidade comparáveis à ferramenta de avaliação de estado nutricional, PG-SGA, na identificação de desnutrição, pelo que não deverão substituí-la para este fim.

Palavras-chave: Estado nutricional, Índice de Massa Corporal, *Patient Generated - Subjective Global Assessment*, Quimioterapia, Razão neutrófilos-linfócitos.

Abstract

Introduction: Chronic systemic inflammatory response is clearly implicated in the progressive nutritional and functional decline of cancer patients. Leukocytes, namely lymphocytes, neutrophils and monocytes, play a major role in the immune response against infection and tissue damage. When preceding treatment of several types of cancer, a high blood lymphocyte level is associated with a better prognosis. Neutrophil blood levels, on the other hand, are elevated in tumor growth and metastasis and are associated with stimulation of tumor angiogenesis and mediation of immunosuppression. Currently, a poor prognosis is attributed to a high neutrophil level and a high neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is associated with a reduction in overall survival (OS) in many patients with malignant neoplasms. Recent studies point to an increased immunosuppression in obese, malnourished and underweight individuals, leading to poor prognosis in cancer patients.

Objectives: To evaluate the influence of nutritional status on the NLR on the first day of the first chemotherapy (CT) cycle (T0) and 12-19 weeks after the beginning of CT (T1), and to compare body composition assessment methods with electrical bioimpedance (BIA), anthropometry and handgrip strength with the gold-standard tool for assessing nutritional status in cancer patients, the Patient Generated – Subjective Global Assessment (PG-SGA).

Methods: Prospective, observational and analytical longitudinal study, with two moments of observation for each included individual. The population studied comprised patients with metastatic solid tumors at Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, aged 18 years or older, who started chemotherapy at the Oncology Day Hospital between June 1st 2017 and February 8th 2018. During the recruitment period all tumor sites were included. Each participant was submitted to at least one moment of observation. The study sample was of convenience and not systematic. For the continuous variables nonparametric bivariate correlations (Spearman) were verified. For the categorical variables, the associations were verified through the Chi-square Test. In order to obtain a statistical model, Multiple Linear Regression was performed with the dependent variable NLR. The sensitivity and specificity of the BIA, anthropometric and handgrip strength methods were calculated.

Results: The sample consisted of 47 patients at T0, 27 (57.4%) males and 20 (42.6%) females. At T1, the sample comprised 33 patients, 19 (57.6%) males and 14 (42.4%) females. The minimum age at T0 was 33 years and the maximum was 84 years, with a mean of 64 years. The mean minimum and maximum ages at T1 corresponded to those of T0. As for the patients who were followed up, at T1 there was a decrease in the median body mass index (from 25.0 Kg/m² to 23.7 Kg/m²). In the triceps skinfold there was a reduction of the median in the eutrophic class and pre-obesity/obesity, and in the thinness class an increase occurred. In the handgrip strength there was a generalized increase in the median, with the highest increase in the low weight class, followed by eutrophy and then pre-obesity/obesity. In skeletal muscle mass, the only class in which there was a positive variation of the median was low weight and pre-obesity/obesity classes. As for the fat mass, there was an increase in the median in the low weight class and more consistent in the eutrophic class and a reduction in the pre-obesity/obesity class. In the PG-SGA classification, the majority were well-nourished at

T0 (n=19; 63.3%) and were in the class of eutrophy (n=10; 33.3%). Concerning the evolution to T1, only 5 patients (16.6%) who were in the well-nourished state at T0 worsened to T1. It can be verified that in the upper digestive system and in the respiratory system there was no weight loss from T0 to T1. Patients with tumor localization in the lower digestive tract and genitourinary system and breast were those in which there was a greater weight loss (n=11; 33.4%).

Conclusions: It was verified at T0 that the weight loss, the serum hemoglobin count and the age are predictors of the NLR. In T1 it was verified that the parameter of the body composition obtained by BIA, fat mass, was predictor of the NLR. It has not been demonstrated that methods like anthropometry, BIA and handgrip strength have a high sensitivity and specificity comparable to the PG-SGA tool for the identification of malnutrition, and thus they should not replace the PG-SGA tool for this purpose.

Key words: Nutritional status, Body mass index, Patient Generated - Subjective Global Assessment, Chemotherapy, Neutrophil-lymphocyte ratio.

Índice de Figuras

Figura 1 – Imagens de microscopia ótica de esfregaço de Neutrófilos (superior) e de Linfócitos (inferior).	14
Figura 2 – Modelo conceptual do estudo.	18
Figura 3 – Lipocalibrador de <i>Harpender</i>	29
Figura 4 – Balança de Bioimpedância (BF-511).....	31
Figura 5 – Dinamómetro de preensão.	32
Figura 6 – Fluxograma do score PG-SGA (alfabético).....	34
Figura 7 – Fluxograma de participação no estudo.....	42
Figura 8 – Histograma de resíduos.	123
Figura 9 – Probabilidade normal dos resíduos em To.	123
Figura 10 – Dispersão dos resíduos em To.	124
Figura 11 – Histograma de resíduos.....	129
Figura 12 – Probabilidade normal dos resíduos em T1.	129
Figura 13 – Histograma de resíduos.....	135
Figura 14 – Probabilidade normal dos resíduos das variações entre To e T1.....	135
Figura 15 – Dispersão dos resíduos das variações entre To e T1.	136
Figura 16 – Relação entre a variação da RNL (T1–To) e a variação ponderal (T1–To).	136

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Classificação do IMC em indivíduos com idade inferior a 65 anos. ⁴⁶	28
Tabela 2 – Classificação do IMC em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. ⁴⁷	28
Tabela 3 – Padrões de percentis para a prega cutânea tricipital (em mm) para o sexo masculino. ⁴⁸	29
Tabela 4 – Padrões de percentis para a prega cutânea tricipital (em mm) para o sexo feminino. ⁴⁸	30
Tabela 5 – Categorização da prega cutânea tricipital de acordo com os padrões de percentis...	30
Tabela 6 - Estratificação da percentagem de gordura corporal ajustada ao sexo e à idade.	31
Tabela 7 - Estratificação da percentagem de massa muscular esquelética ajustada ao sexo e à idade.	32
Tabela 8 – Referências de classificação de desempenho médio na força de preensão palmar. ..	33
Tabela 9 - Categorização da localização do tumor primário para a análise estatística.	35
Tabela 10 – Características sociodemográficas e localização do tumor primário da amostra total e da amostra em T1.	44
Tabela 11 – Parâmetros antropométricos, BIA, força de preensão palmar, PG-SGA, capacidade funcional e parâmetros analíticos da amostra total e da amostra em T1.	45
Tabela 12 - Características Sociodemográficas e localização do tumor da amostra que não prosseguiu no estudo.	47
Tabela 13 – Resultados dos doentes que não prosseguiram no estudo, de acordo com a categorização da RNL, no 1º dia de tratamento (To).	48
Tabela 14 – Evolução da composição corporal dos doentes no 1º dia de tratamento (To) e às 12-19 semanas (T1), de acordo com a classe de IMC em To.	50
Tabela 15 – Evolução do PG-SGA e do ECOG PS dos doentes no 1º dia de tratamento (To) e às 12-19 semanas (T1), de acordo com a classe de IMC em To e em T1.	52
Tabela 16 - Localização do tumor e variação da categorização do estado nutricional por PG- SGA, entre o 1º dia de tratamento (To) e as 12-19 semanas (T1).	53
Tabela 17 - Variações ponderais de To para T1 relativamente à localização do tumor.	54
Tabela 18 - Evolução dos parâmetros analíticos dos doentes de To (1º dia de tratamento) para T1 (12-19 semanas), de acordo com a classe de IMC em To.	55
Tabela 19 - Comparações entre os grupos $RNL < 4$ e $RNL \geq 4$ em To e em T1.	58
Tabela 20 - Correlações bivariadas não paramétricas entre as variáveis em To ($N = 47$). ^a	60
Tabela 21 - Correlações bivariadas não paramétricas entre as variáveis em To ($n = 33$). ^a	61
Tabela 22 - Correlações bivariadas não paramétricas entre as variáveis em T1 ($n = 33$). ^a	63
Tabela 23 - Correlações bivariadas não paramétricas entre as variáveis de diferença (T1-To). ^a	65
Tabela 24 - Modelos univariados e multifatorial do valor de RNL em To ($n=47$).	66
Tabela 25 - Modelos univariados e multifatorial do valor de RNL em T1 ($n=33$).	68
Tabela 26 – Modelos univariados e multifatorial da variação do valor de RNL de To para T1 ($n=33$).	69
Tabela 27 - Sensibilidade e especificidade dos vários métodos individuais em To ($n=33$). ⁵¹	71
Tabela 28 – Sensibilidade e especificidade dos vários métodos individuais em T1 ($n=33$). ⁵¹	72
Tabela 29 – Definição de variáveis.	98
Tabela 30 – Aplicação do Teste de <i>Shapiro-Wilk</i> para distribuição gaussiana de variáveis contínuas.	118
Tabela 31 - ANOVA para testar a significância do modelo em To.	122
Tabela 32 - Coeficientes.	122
Tabela 33 - Resumo do modelo de Regressão Linear Múltipla.	123

Tabela 34 - Estatísticas de colinearidade do modelo em T_0	124
Tabela 35 - ANOVA para testar a significância do modelo em T_1	128
Tabela 36 - Coeficientes.	128
Tabela 37 - Resumo do modelo de Regressão Linear Múltipla.	129
Tabela 38 - Estatísticas de colinearidade do modelo em T_1	130
Tabela 39 - ANOVA para testar a significância do modelo das variações entre T_0 e T_1	134
Tabela 40 - Coeficientes.....	134
Tabela 41 - Resumo do modelo de Regressão Linear Múltipla.	135
Tabela 42 - Estatísticas de colinearidade do modelo das variações entre T_0 e T_1	137

Lista de Abreviaturas

BIA – Bioimpedância Elétrica

CHULN – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

DEXA – *Dual-Energy X-ray Absorptiometry*

ESPEN - *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

ECOG PS – *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

FPP – Força de Preensão Palmar

Hb - Hemoglobina

HSM – Hospital de Santa Maria

IMC – Índice de Massa Corporal

IIQ - Intervalo Interquartil

LDH – Lactato Desidrogenase

MG – Massa Gorda

MME – Massa Muscular Esquelética

NK – Células *Natural Killer*

PCT – Pregna Cutânea Tricipital

PG-SGA – *Patient Generated - Subjective Global Assessment*

PP – Perda Ponderal

QT – Quimioterapia

RNL – Razão Neutrófilos-Linfócitos

SG – Sobrevida Global

T0 – Primeiro dia do primeiro ciclo de quimioterapia

T1 – 12-19 semanas após o início de quimioterapia

VIF – *Variance Inflation Factor*

VR – Valores de Referência

Introdução

Capítulo 1 - Introdução

Com este estudo, pretendeu-se analisar as alterações na razão neutrófilos-linfócitos (RNL) e a sua associação com o estado nutricional em doentes com tumores sólidos metastáticos, através de uma análise prospetiva em doentes sob quimioterapia (QT) no Hospital de Dia de Oncologia do Hospital de Santa Maria (HSM) - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN).

Esta introdução centra-se nos conceitos associados ao objetivo da investigação. Concomitantemente, e no contexto destes doentes, abordam-se os aspetos da resposta imunitária e do estado nutricional, da prevalência de malnutrição na população oncológica, da relação entre a resposta inflamatória sistémica e o estado nutricional, e na relação entre a resposta imunológica no início da quimioterapia e o prognóstico, de acordo com o estado ponderal.

1.1 - Resposta imunitária e estado nutricional nos doentes oncológicos

A resposta inflamatória sistémica crónica está claramente implicada no progressivo declínio nutricional e funcional dos doentes oncológicos.¹ Os leucócitos, que englobam principalmente linfócitos, neutrófilos e monócitos, desempenham um papel importante na resposta imunitária contra a infeção e danos tecidulares. Os linfócitos, em particular, são também elementos importantes na resposta imunitária contra o cancro. Na fase que precede o tratamento em vários tipos de cancro, associa-se um nível sanguíneo de linfócitos elevado a um melhor prognóstico. O nível sanguíneo de neutrófilos, por seu lado, encontra-se elevado no processo de crescimento tumoral e de metástases, estando associado à estimulação da angiogénese tumoral e na mediação da imunossupressão.² A elevação do nível sanguíneo de neutrófilos deve-se à libertação de citocinas pelas células tumorais que, por sua vez, vão estimular a libertação de neutrófilos na medula óssea. Presentemente atribui-se um pior prognóstico a um nível de neutrófilos elevado, quer sanguíneo, quer no local do tumor.³ A relação neutrófilos-linfócitos, uma combinação de dois marcadores independentes de inflamação, é considerada um marcador simples e inespecífico de inflamação. Esta relação é habitualmente expressa numa razão, estando uma RNL elevada associada a uma redução na sobrevida global (SG) em muitos doentes com neoplasias malignas.⁴ A obesidade caracteriza-se por um estado de inflamação crónica que conduz a uma resposta imunológica exacerbada, existindo estudos recentes que apontam para um aumento da imunossupressão em

indivíduos obesos. A desnutrição e o baixo peso encontram-se igualmente associados à imunossupressão, conduzindo a um mau prognóstico em doentes oncológicos. Num estudo de determinação dos fatores de risco para a mortalidade em doentes com tumores gastrointestinais e da mama em tratamento adjuvante, comparou-se a perda ponderal, a força de preensão manual e o ângulo de fase, e concluiu-se que a perda ponderal foi o parâmetro de estado nutricional com maior valor preditivo.⁵ O ângulo de fase, determinado por bioimpedância elétrica (BIA), é considerado um indicador nutricional em doentes oncológicos, uma vez que permite a medição da massa celular corporal e é um dos melhores marcadores da função da membrana celular.⁶

1.2 – Impacto da quimioterapia no estado nutricional

A variação ponderal no doente oncológico é um fenómeno complexo, em que um dos fatores mais importantes é a QT, juntamente com o catabolismo tumoral e os efeitos do tumor, dependentes da sua localização.

A QT consiste na administração de fármacos citotóxicos, afetando essencialmente as células de proliferação rápida. As células do trato gastrointestinal são predominantemente afetadas, o que tem implicações na ingestão alimentar, na digestão e na absorção nutricional.^{7,8}

Contrariamente a neoplasias da mama e da próstata, por exemplo, os grupos de maior risco para uma perda ponderal mais significativa são aqueles com localização do tumor no pulmão, cabeça e pescoço, trato gastrointestinal superior e com doença avançada (progressão da doença com metastização, sem viabilidade da terapêutica curativa).^{7,8} O estado nutricional dos doentes oncológicos é afetado, não apenas pelo catabolismo inerente ao processo tumoral, mas também por uma baixa ingestão alimentar. A malnutrição afeta entre 30 a 85% dos doentes oncológicos.⁹ Assim, é fundamental prevenir o estado de caquexia oncológica, em virtude de estar implicado numa diminuição da resposta e da tolerabilidade à QT e, consequentemente, numa redução da sobrevivência.¹⁰

Os tumores esofágicos causam disfagia progressiva e odinofagia. Os sintomas comuns dos tumores gástricos, incluem anorexia, saciedade precoce e desconforto abdominal. Os tumores intestinais podem provocar sintomas obstrutivos. Os tumores hepáticos, no caso de infiltração hepática extensa por tumor primário ou secundário, podem originar consequências metabólicas importantes, como a hipoalbuminémia, a redução da síntese proteica e lipídica,

e por vezes a hipoglicémia. Nos tumores pancreáticos, a sintomatologia inclui dor, anorexia, esteatorreia, dispepsia. Entre os tumores gastro-enteropancreáticos neuro-endócrinos, os tumores carcinoides, pela alteração na síntese hormonal, podem originar dejeções diarreicas devido ao aumento da motilidade intestinal.¹¹ Posteriormente, os próprios tratamentos podem induzir ou agravar a desnutrição, embora um tratamento de baixa toxicidade e limitada eficácia antitumoral possa favorecer um estado de malnutrição induzido pela progressão tumoral. Em doentes oncológicos, a desnutrição, a anorexia e a caquexia aumentam a morbidade e a mortalidade.^{11,12}

No entanto, pode não se verificar perda ponderal em todos os doentes oncológicos. Nas neoplasias da mama, do útero, da próstata e testículo, os mecanismos inerentes ao aumento ponderal têm várias etiologias. A quimioterapia provoca um hipometabolismo e alguns quimioterápicos provocam edema. O aumento da fadiga associado conduz a uma redução da atividade física e consequentemente a um aumento ponderal. Inclusive, a quimioterapia poderá, em algumas mulheres, conduzir a uma menopausa precoce, que está associada a alterações no metabolismo e tem como consequência o aumento ponderal. Adicionalmente, no tratamento poder-se-ão utilizar esteroides, que provocam um aumento do apetite e do tecido adiposo e uma redução do tecido muscular, bem como terapia hormonal, que pode igualmente incrementar o tecido adiposo e diminuir o tecido muscular.¹³

Existem evidências de que uma intervenção nutricional regular pode minimizar a perda ponderal e a deterioração do estado nutricional durante o tratamento intensivo. As alterações ponderais ocorridas na QT tornam assim crucial a precocidade da avaliação do estado nutricional e a intervenção e monitorização nutricionais, direcionadas ao diagnóstico, sintomatologia e preferências alimentares dos doentes oncológicos.⁸

A finalidade deste estudo foi examinar, de acordo com a localização do tumor primário, as variáveis do estado nutricional que contribuiriam de forma mais significativa para alterações na RNL. Os estudos encontrados focam-se, essencialmente, na relação leucocitária, não existindo ainda muita evidência relativamente à associação com a composição corporal durante a QT.

Enquadramento Conceptual

Capítulo 2 - Enquadramento conceptual

2.1 – Avaliação do estado nutricional no doente oncológico

O estado nutricional do doente oncológico pode ser avaliado por vários métodos, como os tradicionais, dependentes de medições antropométricas objetivas e de resultados de parâmetros analíticos, a história clínica e o exame físico. No sentido de facilitar esta avaliação, *Ottery et al.* validaram em 1996 uma ferramenta de avaliação do estado nutricional, *Patient Generated-Subjective Global Assessment* (PG-SGA), especificamente para a população oncológica em internamento ou em ambulatório.⁶ Esta avaliação é crucial nesta população, devido à elevada prevalência e risco de malnutrição.¹⁴ Devido à alta sensibilidade e especificidade, tem sido utilizada na população oncológica em vários contextos e tem um bom desempenho comparativamente a outras ferramentas.⁸ É extremamente eficaz como um fator independente de prognóstico de sobrevida, tendo muita utilidade na avaliação do estado nutricional em cuidados paliativos.¹⁵

A versão do PG-SGA utilizada neste estudo para a avaliação do estado nutricional foi validada para a língua portuguesa por Gonzalez *et al.*¹⁶ Inclui quatro componentes que podem ser preenchidas pelo doente (peso, ingestão alimentar, sintomas e capacidade funcional), e o restante registo é efetuado pelo profissional (diagnóstico, idade, stress metabólico e exame físico, a avaliação global, a pontuação numérica total). O preenchimento das questões relativas ao profissional apenas deve ser efetuado por indivíduos treinados (Nutricionista/Dietista, Médico ou Enfermeiro) para maximizar a confiabilidade da avaliação.⁸ Consoante a pontuação numérica obtida, seguem recomendações de triagem nutricional. As respostas geradas pelo doente são designadas por PG-SGA *Short Form* ou PG-SGA resumida. O incremento de massa muscular e ponderal (sem edema) é indicador de um estado anabólico e, por sua vez, a redução de massa muscular e ponderal (sem edema) poderá ser indicador de um estado catabólico. O histórico ponderal permite compreender as variações nos 6 meses (variação crónica), em 1 mês (variação intermédia) e nas 2 últimas semanas (variação aguda).⁶

Relativamente à avaliação global, o PG-SGA irá classificar o doente em bem nutrido ou anabólico (estadio A), com uma desnutrição moderada ou suspeita (estadio B) ou com uma desnutrição grave (estadio C). Por sua vez, a pontuação numérica do PG-SGA fornece orientações de maior precisão para a terapêutica médica e nutricional.⁶ A deteção da

sintomatologia é imperativa, existindo uma associação entre o controlo de sintomas e um aumento na sobrevida global e na qualidade de vida. Existe igualmente uma associação entre pontuações mais elevadas no PG-SGA e uma diminuição da tolerância à QT. A resposta inflamatória tem sido reconhecida como um marcador de caquexia oncológica.¹⁷

O *Oncology Nutrition Dietetic Practice Group of the American Dietetic Association* e a *Oncology Nursing Society* recomendam a utilização do PG-SGA como uma ferramenta mais robusta na avaliação do estado nutricional de doentes oncológicos. O PG-SGA é uma ferramenta com bastante utilidade na deteção e como preditor de resultados nos casos de caquexia oncológica.¹⁷

Os grupos com elevado risco nutricional incluem a localização do tumor no pulmão, na cabeça e pescoço, no trato gastrointestinal superior e na doença avançada.⁸ A sintomatologia mais comum nos doentes em QT, que inclui anorexia, atraso no esvaziamento gástrico, saciedade precoce, dor, diminuição do tempo de trânsito intestinal, fadiga, depressão, bem como as alterações metabólicas decorrentes do processo tumoral, são fatores que contribuem para a desnutrição. A avaliação precoce e periódica do estado nutricional, com um instrumento simples e preciso, é imperativa durante os tratamentos oncológicos, com o objetivo de facilitar uma intervenção nutricional adequada e atempada.¹⁸

Todavia, o peso corporal pode não diminuir proporcionalmente à perda de tecido muscular e/ou adiposo, devido à retenção hídrica. A composição corporal é um fator decisivo para a redução da quimiotoxicidade, para o aumento da sobrevida e para a qualidade de vida. Deste modo, para identificar uma possível desnutrição e avaliar o impacto dos tratamentos na progressão da doença, são necessárias avaliações da modificação da composição corporal. O peso corporal pode ser dividido em compartimentos básicos, como massa gorda e massa isenta de gordura (inclui massa muscular esquelética e órgãos internos).¹²

A avaliação da composição corporal também pode ser realizada através de instrumentos de medição objetiva.

As imagens de ressonância magnética, da *Dual-Energy X-ray Absorptiometry* (DEXA) e da tomografia computadorizada podem ser utilizadas para a medição dos componentes metabolicamente ativos da massa isenta de gordura, embora tenham a desvantagem da radiação e do custo. Outro método, como a avaliação da composição corporal por BIA, fornece resultados menos detalhados, mas com maior facilidade de implementação.¹²

A utilização da BIA tornou-se mais comum pelo facto do equipamento ser portátil e seguro, o procedimento ser simples e não invasivo, não existir exposição a radiação ionizante, e os resultados serem reprodutíveis e rapidamente obtidos.^{19,20} Não obstante, a BIA pode

apresentar limitações práticas. Por exemplo, o consumo de alimentos e bebidas num período entre 2 a 4 horas antes da pesagem pode diminuir a impedância, representando, embora reduzido, um erro inferior a 3%.²⁰

2.2 – Relação entre o estado nutricional e a resposta inflamatória sistémica

Nos últimos anos vários estudos têm demonstrado que a resposta inflamatória sistémica desempenha um papel importante na progressão de muitos tipos de tumores.²¹ Alguns marcadores hematológicos sistémicos, que representam a resposta inflamatória do organismo, têm sido utilizados como fator de prognóstico associados à progressão tumoral, incluindo contagem de neutrófilos, linfócitos e plaquetas, valores de proteína c-reativa, quer isolados, quer expressos em razões.²²

O papel prognóstico destes marcadores, na maioria dos estadios dos tumores, é atribuído à infiltração das células do sistema imunológico, como neutrófilos e linfócitos, nos tumores sólidos e à inflamação. A albumina sérica e a globulina pertencem a uma classe separada de marcadores bioquímicos incluídos nos exames clínicos de rotina, sendo utilizados igualmente como fatores de prognóstico para alguns tipos de tumores. A albumina sérica é um marcador negativo de inflamação, refletindo a gravidade da doença e o estado nutricional, sendo também utilizada como indicador de prognóstico para a avaliação da progressão de determinadas neoplasias malignas.²² Uma revisão sistemática de 29 artigos em tumores gastrointestinais encontrou, através de análises multivariadas, uma associação entre níveis elevados de albumina e SG em todos os estudos, exceto em 3 dos artigos.²³

A RNL tem sido utilizada como um índice inflamatório sistémico, tendo-se verificado em vários estudos que valores elevados desta razão estão associados a um pior prognóstico.²⁴ Os mecanismos subjacentes a esta associação ainda são pouco compreendidos. A neutrofilia inibe o sistema imunológico ao suprimir a atividade citolítica das células imunes, como os linfócitos, as células T ativadas e as células *natural killer* (NK). A importância dos linfócitos tem sido destacada, pelo facto da infiltração crescente de tumores com linfócitos estar associada a uma melhor resposta ao tratamento citotóxico e, consequentemente, ao prognóstico. Uma RNL elevada tem sido associada a um aumento na infiltração peritumoral de macrófagos e a um aumento da interleucina 17.⁴

Alguns estudos em doentes oncológicos demonstraram que a QT pode normalizar a RNL imediatamente após o início do tratamento, e que doentes com esta razão normalizada apresentaram melhor prognóstico.^{25,26} As contagens de neutrófilos e linfócitos (Figura 1) são parâmetros inespecíficos, que podem sofrer influência por situações concomitantes, tais como infeções, inflamações e terapêutica.

Foram definidos em diversos estudos valores de corte no valor prognóstico da RNL, dependendo da localização do tumor. Num estudo realizado em 138 doentes com tumor das células não pequenas do pulmão, um valor da RNL $\geq 3,24$ foi associado a um mau prognóstico.²⁷ Noutro estudo, com 1367 doentes com cancro da próstata submetidos a prostatectomia radical, associou-se a um pior prognóstico valores da razão $\geq 2,5$ antes da cirurgia.²⁸

Numa revisão sistemática foram identificadas publicações que exploravam a associação da RNL e os resultados clínicos em tumores sólidos. Consideraram a SG como desfecho primário e a sobrevida específica ao tumor, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida livre de doença como desfechos secundários. Houve a inclusão de 100 estudos na análise que compreenderam 40 559 doentes, dos quais 57 foram publicados em 2012 ou posteriormente. Estabeleceu-se um ponto de corte de 4 para a RNL.⁴

Existem evidências de que, juntamente com a anorexia, uma resposta inflamatória sistémica crónica resulta numa perda ponderal progressiva (especialmente de massa magra), numa elevação da taxa de metabolismo basal (verificada em muitos tumores), no declínio funcional e num mau prognóstico.²¹

No que concerne à obesidade, a mesma caracteriza-se por um estado de inflamação crónica e um desequilíbrio nutricional e hormonal que não confere vantagem no combate a infeções, associando-se a disfunção imunitária.²⁹ Existe associação entre o tecido adiposo e as células imunocompetentes, havendo uma relação entre a obesidade e a redução da função imunitária. Uma etiologia possível reside nas adipocinas pró-inflamatórias induzirem stress oxidativo e resistência à leptina, associada a uma disfunção na imunidade inata e adquirida.³⁰ Deste modo, a intervenção nutricional nestes doentes deve considerar não apenas o estado de malnutrição e a perda ponderal, mas também o excesso de massa adiposa.

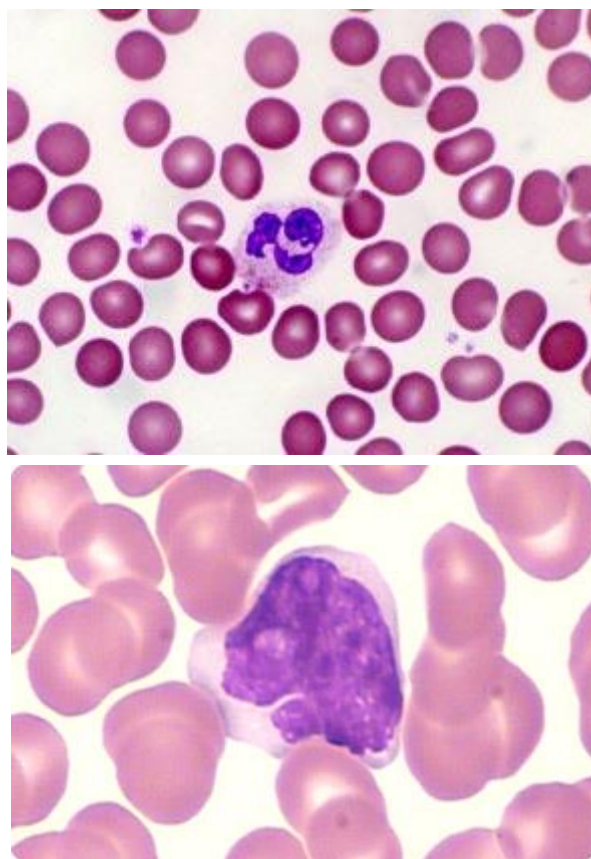


Figura 1 – Imagens de microscopia ótica de esfregaço de Neutrófilos (superior) e de Linfócitos (inferior).

2.3 - Prognóstico dos doentes com tumores sólidos metastáticos

Os tumores sólidos metastáticos são responsáveis por uma elevada taxa de mortalidade.³¹ Estes tumores podem ser tratados com terapia sistémica (QT, terapia biológica, terapia alvo, hormonoterapia), terapia local (cirurgia, radioterapia) ou uma combinação destes tratamentos. A seleção do tratamento está dependente do tipo de tumor primário, do seu tamanho, da sua localização, da extensão de metástases, da idade do doente, do estado de saúde geral e dos tratamentos já realizados. O intuito destes tratamentos reside no controlo da doença, na diminuição da sintomatologia, no aumento da SG e numa melhoria da qualidade de vida.¹¹

O *Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS)* é uma ferramenta utilizada para medir o impacto da doença nas atividades de vida diária do doente e na

qualidade de vida, com o objetivo de determinar o prognóstico e os tratamentos. A pontuação é numérica e varia entre 0 (sem comprometimento) e 5 (morte). Foi desenvolvido pelo ECOG para facilitar e padronizar ensaios clínicos a nível mundial.¹⁷ Esta avaliação ajuda, também, a determinar a intensidade terapêutica. Em doentes com tumores pancreáticos submetidos a QT verificou-se uma associação entre os marcadores inflamatórios e nutricionais pré-QT e a SG: uma RNL elevada, uma menor razão linfócitos/monócitos, uma maior razão plaquetas/linfócitos, uma elevada proteína c-reativa, uma maior razão proteína c-reativa/albumina, um maior *score* de prognóstico de *Glasgow* modificado, um menor índice de prognóstico nutricional e os marcadores tomográficos de sarcopénia associaram-se a menor SG. A alteração da RNL no pós-QT demonstrou também ter um valor prognóstico, comparativamente à RNL no pré-QT.^{32,33,34}

2.4 – Relação entre o estado imunológico na *baseline*, o estado nutricional e o prognóstico

Existem dois fatores cruciais implicados na desnutrição nos doentes oncológicos, sendo um deles o aumento da taxa metabólica e o outro a redução da ingestão alimentar devido ao tumor ou aos sintomas relacionados com o tratamento. O aumento do consumo energético é aumentado por citocinas produzidas pelo tumor, que ativam um falso sistema adaptativo a nível cerebral e alteram a homeostase do armazenamento energético. Consequentemente, ocorre a perda de massa muscular e lipólise, bem como um aumento das necessidades calóricas para evitar o catabolismo.³⁵

A perda ponderal pode surgir antes do diagnóstico oncológico e do tratamento.^{36,37} Uma revisão sistemática encontrou uma associação inversa entre a qualidade de vida e a perda ponderal.³⁸ É um indicador de prognóstico desfavorável, causando ansiedade para os doentes oncológicos e para os seus cuidadores.³⁹ Em 9 de 12 protocolos de QT, com 3047 doentes do ECOG, a mediana da SG foi significativamente inferior em doentes com uma perda ponderal anterior ao início da QT, comparativamente aos que mantiveram o seu peso corporal.³⁶ Num estudo em doentes com tumores do pulmão de células não pequenas, da próstata e colo-rectal, a perda ponderal foi associada a um mau prognóstico. O efeito observou-se dentro das categorias definidas pelo PS e a extensão anatómica do tumor.

Em doentes com tumor da mama avançado, as taxas de resposta também foram menores para aqueles que tiveram uma perda ponderal anterior à QT.⁴⁰

A redução de peso corporal pode conduzir à síndrome de anorexia-caquexia. A *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) classifica a caquexia como uma síndrome multifatorial, caracterizada por uma grave perda ponderal, de tecidos muscular e adiposo, e um catabolismo proteico aumentado devido à doença subjacente. Esta síndrome é impossível de reverter com suporte nutricional convencional.³⁹ A caquexia oncológica é reconhecida em três estadios de relevância clínica: pré-caquexia, caquexia e caquexia refratária. Abrange componentes funcionais, tais como a redução da capacidade de exercício e a força muscular (resultando em efeitos adversos na qualidade de vida, nos cuidados pessoais e na independência), a inflamação sistémica, as consequências emocionais, e o seu impacto na tolerabilidade e na efetividade do tratamento.¹² As células cancerígenas interagem com as células do hospedeiro para produzir citocinas que conduzem a uma resposta de fase aguda, uma ativação neuro-endócrina e um estado crónico no qual o catabolismo domina o anabolismo. As diretrizes da ESPEN de 2009 sugerem que cerca de 50% dos doentes com perda ponderal são hipermetabólicos.²¹ O cálculo da percentagem de perda ponderal é crucial, sendo considerado clinicamente relevante.⁴¹ A BIA também é um método potencialmente útil para a medição da massa magra, e tem sido investigada como um indicador de prognóstico em tumores da mama e colo-rectais avançados e nos tumores pancreáticos.^{42,43}

Num estudo prospetivo com 100 doentes com tumor do pulmão de células não pequenas em QT, aqueles que apresentavam malnutrição e hipoalbuminémia tiveram frequentemente mais toxicidade do que aqueles que tinham um bom estado nutricional.⁴⁰ Esta situação é explicada pelo facto de muitas das moléculas dos fármacos usados na QT apresentarem maior afinidade para a albumina. Na presença de hipoalbuminémia, aumentam os níveis séricos destes fármacos, com um consequente aumento do risco de toxicidade.

No respeitante a perda ponderal, num estudo retrospectivo em 1555 doentes com tumores gastrointestinais em QT, verificou-se que aqueles que auto-reportaram perda ponderal anterior ao início do tratamento apresentaram toxicidade mais frequente e grave, apesar do tratamento ter ocorrido por um período curto.²¹ A perda ponderal anterior à QT correlacionou-se com uma menor SG e uma redução da taxa de resposta, qualidade de vida e ECOG PS. A perda ponderal inicial foi uma variável prognóstica independente. Em tumores do pulmão, a perda ponderal anterior à QT foi um preditor independente da SG.⁴⁴ Em tumores do pâncreas ressecáveis e não ressecáveis, a caquexia associou-se a uma menor sobrevida, apesar do facto de não diferirem no tamanho do tumor ou na presença de gânglios linfáticos.⁴⁵

2.5 – Modelo conceptual do estudo

O modelo conceptual deste estudo (ilustrado na figura 2) baseia-se no estudo da relação entre os fatores imunológicos (RNL) e o estado nutricional.

Outros fatores, que também podem estar associados ao estado nutricional, tais como comorbilidades, tipo de tratamento previamente efetuado, sintomatologia decorrente da QT, e parâmetros analíticos (LDH, Hemoglobina), são também examinados quanto à sua possível relação com a RNL.

Por seu lado, verificou-se também quais as variáveis do estado nutricional que melhor se associariam com a RNL, nomeadamente o índice de massa corporal (IMC), a massa gorda, a massa muscular esquelética, a força de preensão palmar, a prega cutânea tricipital e a perda ponderal.

A possível relação entre o estado nutricional e a RNL poderá indicar que os cuidados nutricionais poderão coadjuvar uma maior efetividade e tolerabilidade da QT, determinando um melhor prognóstico e qualidade de vida.

Modelo conceptual do estudo

Tumores Sólidos Metastáticos

Estado Nutricional

IMC
Perda Ponderal
Massa Gorda
Massa Muscular
Esquelética
Força de Preensão
Palmar
Prega Cutânea
Tricipital

Tratamentos
Sintomatologia
Outros Parâmetros
Analíticos

Razão Neutrófilos/Linfócitos

Figura 2 – Modelo conceptual do estudo.

Objetivos

Capítulo 3 - Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é a análise de alterações nos níveis sanguíneos da RNL, e a sua associação com o estado nutricional, através de uma análise prospetiva em doentes sob QT no Hospital de Dia de Oncologia do CHULN-HSM.

São objetivos específicos deste estudo:

- a) A verificação da possível associação entre RNL e o estado nutricional no primeiro dia do primeiro ciclo de QT (T0) e às 12-19 semanas após o início de QT (T1);

Como hipóteses a testar, especificam-se as seguintes hipóteses nulas:

- a. H0: Uma RNL elevada (≥ 4) não está associada ao estado nutricional dos doentes metastizados em T0
- b. H0: Uma RNL elevada (≥ 4) não está associada ao estado nutricional dos doentes metastizados em T1
- c. H0: Uma RNL elevada (≥ 4) não está associada à variação do estado nutricional dos doentes metastizados entre T0 e T1.

- b) A determinação da capacidade preditiva dos métodos de avaliação da composição corporal, por bioimpedância elétrica (BIA), por antropometria e por força de preensão palmar, comparativamente à ferramenta *gold-standard* de avaliação de estado nutricional em doentes oncológicos, o *Patient Generated - Subjective Global Assessment* (PG-SGA).

Como hipóteses a testar, especificam-se as seguintes hipóteses nulas:

- a. H0: Os métodos antropométricos, de bioimpedância e de força de preensão palmar têm a mesma capacidade preditiva, por comparação da sensibilidade e da especificidade em T0, de prever a desnutrição determinada pelo PG-SGA
- b. H0: Os métodos antropométricos, de bioimpedância e de força de preensão palmar têm a mesma capacidade preditiva, por comparação da sensibilidade e da especificidade em T1, de prever a desnutrição determinada pelo PG-SGA.

Materiais e Métodos

Capítulo 4 - Materiais e Métodos

Este é um estudo longitudinal prospetivo, observacional e analítico, com dois momentos de observação para cada indivíduo incluído.

A população estudada compreendeu os doentes com tumores sólidos metastáticos do Hospital de Santa Maria, com idade igual ou superior a 18 anos, que iniciaram o primeiro ciclo de tratamento no Hospital de Dia de Oncologia entre o dia 1 de junho de 2017 e 8 de fevereiro de 2018, tendo o recrutamento a duração de 8 meses. As segundas observações tiveram término no dia 24 de abril de 2018.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: presença de tumor sólido metastático, início de tratamento no Hospital de Dia de Oncologia entre o período de 1 de junho de 2017 e 8 de fevereiro de 2018, comparência às 12-19 semanas contadas a partir da *baseline* para nova avaliação, idade igual ou superior a 18 anos e assinatura do documento de consentimento informado.

Relativamente aos critérios de exclusão, foram considerados os seguintes: impossibilidade de colaboração para a concretização da avaliação antropométrica ou de BIA, indivíduos com limitações cognitivas ou incapazes de responder às questões integradas no instrumento de colheita de dados e na ferramenta de avaliação do estado nutricional (PG-SGA), indivíduos com ascite e com necessidade de paracentese, indivíduos com anasarca, gravidez e portadores de *pacemaker*.

Cada participante foi submetido, no mínimo, a um momento de observação. A amostragem do estudo foi de conveniência e não sistemática. No entanto, nos períodos em que o investigador estava disponível para a recolha de dados, a mesma foi realizada de forma sistemática, isto é, a todos os doentes com critérios de inclusão no estudo, e de forma independente dos fatores dos mesmos.

4.1 – Processo de colheita de dados e avaliação da composição corporal

O processo de colheita de dados foi realizado no primeiro dia do primeiro ciclo de QT (T0) e às 12-19 semanas contadas a partir do início do tratamento (T1). O preenchimento do

instrumento de colheita de dados e da ferramenta de avaliação do estado nutricional (PG- SGA), a avaliação antropométrica e a pesagem por BIA foram sempre realizadas pelo investigador principal, o que evitou variações na amostragem associadas a diferentes observadores.

A medição da prega cutânea tricipital e da força de preensão palmar (por dinamometria de preensão) efetuou-se três vezes e foi determinada a média. Foram feitas preferencialmente no membro superior não dominante, sempre que não ocorreu a colocação de cateter no mesmo, tendo-se realizado as determinações em T1 sempre no mesmo membro que em T0. A percentagem de doentes em que foi feita a avaliação no membro dominante foi reduzida, 6,4% (n = 3), e apenas 2,1% (n = 1) teve as observações em T0 e T1.

No que respeitou aos indivíduos que não cumpriram os critérios de inclusão, foi registada a indicação do(s) motivo(s).

Foi realizado um estudo piloto como ensaio do estudo principal. Dada a extensão da avaliação exigida para este estudo e a debilidade de grande parte dos participantes, foi realizado apenas com um indivíduo. Não obstante, o estudo piloto permitiu examinar possíveis falhas de transmissão por parte dos intervenientes responsáveis na comunicação dos indivíduos que iniciaram o tratamento no Hospital de Dia de Oncologia; a verificação da adequação dos critérios de elegibilidade; o teste do instrumento de recolha de dados para a verificação de retificações necessárias e da resposta aos objetivos do estudo; a auscultação do participante no sentido de detetar alguma abordagem desconfortável para o mesmo ou difícil de concretizar; e a estimativa do tempo despendido por cada participante. As alterações que os investigadores consideraram necessárias, foram aplicadas posteriormente no estudo original.

4.2 – Avaliação da composição corporal por antropometria, BIA e força de preensão palmar e avaliação do estado nutricional por PG-SGA

4.2.1 - Antropometria

O IMC foi calculado a partir da razão do peso (em quilogramas) e da estatura² (em metros)². A categorização do IMC foi ajustada à idade e ao sexo dos doentes, conforme se apresenta nas 2 tabelas seguintes. Em virtude de nos indivíduos < 65 anos existirem 6 classes e nos indivíduos ≥ 65 anos existirem 5 classes, quando o IMC foi utilizado como variável categórica,

consideraram-se 4 classes (magreza, eutrofia, pré-obesidade e obesidade). As divisões por classes de IMC estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Classificação do IMC em indivíduos com idade inferior a 65 anos.⁴⁶

Classificação em adultos (< 65 anos)	IMC (Kg/m ²)	Categorização para o estudo
Baixo Peso	< 18,5	Magreza
Eutrofia	18,5-24,9	Eutrofia
Pré-obesidade	25,0-29,9	Pré-obesidade
Obesidade de grau I	30,0-34,9	Obesidade
Obesidade de grau II	35,0-39,9	
Obesidade de grau III	≥ 40,0	

Tabela 2 – Classificação do IMC em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.⁴⁷

Classificação em idosos (≥ 65 anos)	IMC (Kg/m ²)	Categorização para o estudo
Desnutrição	< 22,0	Desnutrição
Risco de Desnutrição	22,0-23,9	Eutrofia
Eutrofia	24,0-26,9	
Pré-Obesidade	♂ 27,0-30,0 ♀ 27,0-32,0	Pré-obesidade
Obesidade	♂ > 30,0 ♀ > 32,0	Obesidade

O lipocalibrador de *Harpender* (Figura 3) é um dispositivo médico de referência, e é utilizado com o objetivo de determinação da composição corporal de um indivíduo a partir da medição da espessura da prega cutânea, de forma indireta, simples e não invasiva.



Figura 3 – Lipocalibrador de Harpenden.

No estudo foi avaliada a prega cutânea tricipital, tendo sido consideradas 5 categorias (desnutrido, risco de desnutrição, eutrofia, sobrepeso e obeso), sendo as mesmas ajustadas à idade e ao sexo. Nas Tabelas 3 e 4 estão os valores considerados para a categorização e na Tabela 5 apresenta-se a categorização de acordo com os padrões de percentis.

Tabela 3 – Padrões de percentis para a prega cutânea tricipital (em mm) para o sexo masculino.⁴⁸

Sexo	Idade	25	50	75	90	95
Masculino	25-34,9	8	12	16	20	24
	35-44,9	8	12	16	20	23
	45-54,9	8	12	15	20	25
	55-64,9	8	11	14	19	22
	65-74,9	8	11	15	19	22

Tabela 4 – Padrões de percentis para a prega cutânea tricipital (em mm) para o sexo feminino.⁴⁸

Sexo	Idade	25	50	75	90	95
Feminino	25-34,9	16	21	27	34	37
	35-44,9	18	23	29	35	38
	45-54,9	20	25	30	36	40
	55-64,9	20	25	31	36	38
	65-74,9	18	24	29	34	36

Tabela 5 – Categorização da prega cutânea tricipital de acordo com os padrões de percentis.

Percentis	Classificação
≤ 5	Desnutrido
5-10	Risco de desnutrição
10-85	Eutrofia
85-90	Sobrepeso
≥ 90	Obeso

Fonte: Blackburn, 1979.

4.2.2 - Bioimpedância

A BIA fornece uma estimativa da hidratação, da massa corporal funcional, das reservas de energia e da massa gorda (calculada a partir da diferença entre o peso corporal e a massa isenta de gordura). Os músculos, os vasos sanguíneos e os ossos são tecidos corporais com um grande volume de água, conduzindo facilmente eletricidade. A gordura corporal é constituída por tecidos com baixa condutibilidade elétrica. O monitor utilizado, BF511 (Figura 4), envia pelo corpo uma corrente elétrica extremamente baixa, de 50kHz e menos de

500 μ A, para determinar a percentagem de tecidos gordos. Esta corrente elétrica não é sentida durante o processo de monitorização por BIA.⁴⁷



Figura 4 - Balança de Bioimpedância (BF-511).

Na categorização da variável massa gorda, em %, foram consideradas 4 categorias (reduzida, normal, elevada e muito elevada), ajustadas ao sexo e à idade, como pode verificar-se na Tabela 6.

Tabela 6 - Estratificação da percentagem de gordura corporal ajustada ao sexo e à idade.

Sexo	Idade	Reduzida (%)	Normal (%)	Elevada (%)	Muito elevada (%)
Feminino	18 – 39	< 21,0	21,0 – 32,9	33,0 – 38,9	≥ 39,0
	40 – 59	< 23,0	23,0 – 33,9	34,0 – 39,9	≥ 40,0
	60 – 80	< 24,0	24,0 – 35,9	36,0 – 41,9	≥ 42,0
Masculino	18 – 39	< 8,0	8,0 – 19,9	20,0 – 24,9	≥ 25,0
	40 – 59	< 11,0	11,0 – 21,9	22,0 – 27,9	≥ 28,0
	60 - 80	< 13,0	13,0 – 24,9	25,0 – 29,9	≥ 30,0

Fonte: Omron Healthcare®.

Na categorização da variável massa muscular esquelética, em %, foram consideradas 4 categorias (reduzida, normal, elevada e muito elevada), ajustadas ao sexo e à idade, como pode verificar-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Estratificação da percentagem de massa muscular esquelética ajustada ao sexo e à idade.

Sexo	Idade	Reduzida (%)	Normal (%)	Elevada (%)	Muito elevada (%)
Feminino	18 – 39	< 24,3	24,3 – 30,3	30,4 – 35,3	≥ 35,4
	40 – 59	< 24,1	24,1 – 30,1	30,2 – 35,1	≥ 35,2
	60 – 80	< 23,9	23,9 – 29,9	30,0 – 34,9	≥ 35,0
Masculino	18 – 39	< 33,3	33,3 – 39,3	39,4 – 44,0	≥ 44,1
	40 – 59	< 33,1	33,1 – 39,1	39,2 – 43,8	≥ 43,9
	60 – 80	< 32,9	32,9 – 38,9	39,0 – 43,6	≥ 43,7

Fonte: Omron Healthcare®.

4.2.3 – Força de preensão palmar

O dinamómetro de preensão (Figura 5) tem uma elevada fiabilidade em doentes com tumores avançados.¹⁷ Esta medida de força dos membros superiores é um bom indicador da força muscular geral, uma vez que se correlaciona com a força dos membros inferiores.¹⁷



Figura 5 – Dinamómetro de preensão.

Na categorização da variável força de preensão, em Kg, foram consideradas 3 categorias (reduzida, média e elevada), ajustadas à idade e ao sexo, e ao lado do membro superior utilizado na avaliação, como pode verificar-se na Tabela 8.

Tabela 8 – Referências de classificação de desempenho médio na força de preensão palmar.

		Homens			Mulheres		
Idade	Mão	Reduzido	Médio	Elevado	Reduzido	Médio	Elevado
30-34	Direita	31,8	55,3	77,1	20,9	35,7	62,1
	Esquerda	29	50,1	65,8	16,3	30,8	115
35-39	Direita	34,5	54,3	79,8	22,7	33,6	44,9
	Esquerda	33,1	51,2	71,2	22,2	30,1	41,3
40-44	Direita	38,1	52,9	74,8	17,2	31,9	46,7
	Esquerda	33,1	51,2	71,2	15,9	28,3	42,6
45-49	Direita	29,5	49,9	70,3	17,7	28,2	45,4
	Esquerda	26,3	45,7	72,6	16,8	25,4	37,7
50-54	Direita	35,8	51,5	68,5	17,2	29,9	39,5
	Esquerda	31,8	46,2	64,9	15,9	25,9	34,5
55-59	Direita	26,8	45,9	69,9	14,9	25,9	39
	Esquerda	19,5	37,7	58,1	14,1	21,5	34,5
60-64	Direita	23,1	40,7	62,1	16,8	24,9	34,9
	Esquerda	12,3	34,8	52,6	13,2	20,7	29,9
65-69	Direita	25,4	41,3	59,4	15,9	22,5	33,6
	Esquerda	19,5	34,8	53,1	13,2	18,6	28,6
70-74	Direita	14,5	34,2	48,9	14,9	22,5	35,4
	Esquerda	14,5	29,4	42,2	10,4	18,8	30,4
+75	Direita	18,1	29,8	61,2	15,3	19,3	29,5
	Esquerda	14,1	24,9	53,9	10,9	17,1	27,7
Todos os indivíduos	Direita	14,5	47,3	79,8	11,3	28,5	62,1
	Esquerda	12,2	42,2	72,6	10,4	24,4	52,2

Fonte: Baseline® Evaluation Instruments.

4.2.4 – Patient-Generated – Subjective Global Assessment (PG-SGA)

O PG-SGA está desenhado para a deteção de características de caquexia oncológica, tais como o aumento de marcadores inflamatórios, uma maior gravidade de sintomas, a diminuição da força muscular e a perda de massa adiposa. Este instrumento é utilizado no cuidado a estes doentes para a avaliação do estado nutricional e como apoio à decisão na intervenção e acompanhamento nutricional.¹⁷ A Figura 6 representa o fluxograma correspondente à obtenção do *score* alfabético do PG-SGA.

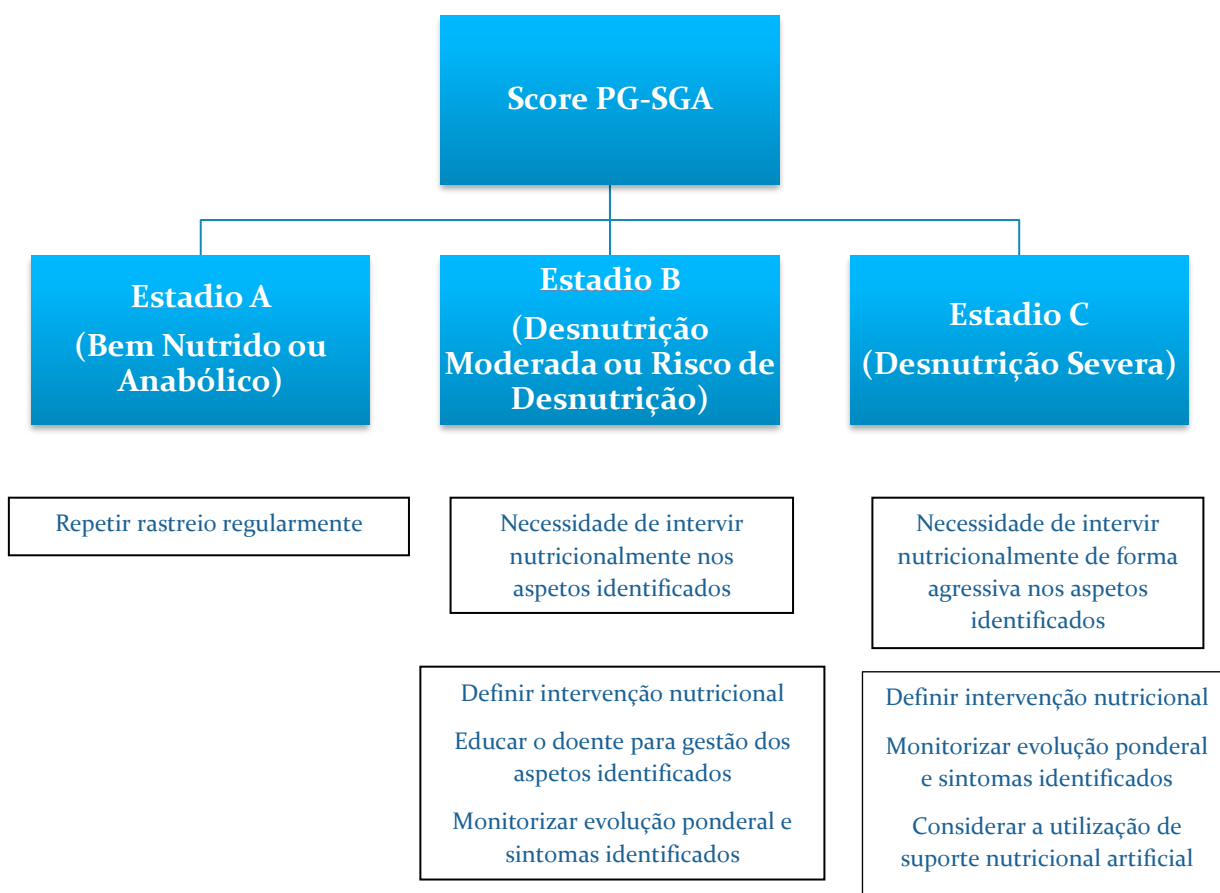


Figura 6 – Fluxograma do *score* PG-SGA (alfabético).

Em virtude da aplicação da ferramenta PG-SGA implicar um dispêndio de tempo considerável, muitas vezes difícil de executar em consulta, o segundo objetivo específico deste estudo foi comparar isoladamente a capacidade preditiva de deteção de desnutrição a partir dos parâmetros antropométricos, de BIA e força de prensão palmar, comparativamente ao PG-SGA. Consideraram-se as seguintes variáveis:

- Parâmetros antropométricos: IMC, perda ponderal $\geq 10\%$ T0 (diferença peso T0 – peso habitual), perda ponderal $\geq 10\%$ T1 (diferença peso T1 – peso T0), prega cutânea tricipital (T0 e T1);
- Força de preensão palmar (T0 e T1);
- Parâmetros de BIA: massa muscular esquelética (T0 e T1) e massa gorda (T0 e T1).

4.3 – Categorização da localização do tumor primário

Com o objetivo de estratificar a localização do tumor primário, agruparam-se os doentes em 6 grupos: cabeça, pescoço e sistema digestivo alto (1), sistema digestivo médio (2), sistema digestivo baixo (3), sistema respiratório (4), sistema genito-urinário e mama (5) e outras localizações (6) (Tabela 9).

Tabela 9 - Categorização da localização do tumor primário para a análise estatística.

Localização do tumor primário	Órgão	
Cabeça, Pescoço e Sistema Digestivo Alto	Pescoço Esófago	Língua Palato
Sistema Digestivo Médio	Estômago Pâncreas	Vias Biliares
Sistema Digestivo Baixo	Canal Anal Cólon	Recto
Sistema Respiratório	Mama e Pulmão	Pulmão
Mama e Sistema Genito-urinário	Mama Ovário Próstata	Rim Útero
Outras Localizações	Membro Inferior Osso Sistema Nervoso Central	Tiróide Indeterminado

4.4 - Análise estatística

A análise estatística foi efetuada com o IBM - *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS, *Microsoft Windows*), versão 24.0. Considerou-se em todos os testes estatísticos utilizados um nível de significância de 5%.

Foram testados os pressupostos da estatística paramétrica. Considerando o reduzido tamanho amostral, foram utilizados maioritariamente testes estatísticos não paramétricos. Para as variáveis contínuas, a verificação dos pressupostos da normalidade foi avaliada pelo teste de *Shapiro-Wilk* (apêndice 5). Os dados dos doentes foram resumidos utilizando a média e o desvio padrão ou a mediana e intervalo interquartis para as variáveis contínuas, e para as variáveis categóricas foram usadas contagens e proporções. Para as variáveis contínuas foram calculados os percentis.

Para a análise univariada de variáveis contínuas para a comparação de grupos independentes, foi utilizado o equivalente não paramétrico do teste t de *Student*, o teste de *Mann-Whitney*. Para a análise univariada de variáveis contínuas para a comparação de dois grupos emparelhados (em T0 e em T1), foi utilizado o equivalente não paramétrico do teste t para amostras emparelhadas, o teste de *Wilcoxon*. Nas variáveis nominais para a verificação de associação em grupos independentes foi utilizado o teste do Qui-Quadrado ou, na falta de condições para os seus pressupostos, o teste exato de Fisher. Nas variáveis contínuas, foi efetuada análise de correlação não paramétrica, a análise de correlação de *Spearman*, em T0, em T1 e entre as variáveis de diferença (T1-T0). A significância estatística da QT foi avaliada com o Teste de *McNemar* para as variáveis nominais dicotómicas em grupos emparelhados.

Para a obtenção do modelo ajustado foi utilizada a Regressão Linear Múltipla, em T0 e nas variações entre T0 e T1, com a seleção de variáveis a partir do método *backward*, e em T1 através do método *forward* (medida conservadora, em virtude do número elevado de *missings*), para obter um modelo parcimonioso que permitisse prever a RNL em função das variáveis independentes. As variáveis independentes incluídas que, numa análise univariada demonstraram associação estatisticamente significativa e que foram fisiologicamente plausíveis, foram introduzidas sequencialmente para a obtenção do modelo de Regressão Linear Múltipla.^{49,50} Na sequência do reduzido tamanho amostral, para a obtenção dos modelos atribuiu-se significância estatística a $p < 0,1$. O objetivo da análise de regressão múltipla foi determinar a força de cada uma das variáveis independentes que, de forma agregada, melhor explicam o comportamento da variável dependente. No nosso estudo pretendemos prever mudanças na variável RNL associadas a mudanças nas variáveis independentes em T0 e em T1 (Sexo, IMC, perda ponderal igual ou superior a 10%, massa

muscular esquelética, massa gorda, prega cutânea tricipital, força de preensão palmar, PG-SGA, hemoglobina, LDH). Analisaram-se os pressupostos dos modelos, nomeadamente o da distribuição normal, homogeneidade e independência dos erros. Os dois primeiros pressupostos foram validados graficamente e o pressuposto da independência foi validado com a estatística de *Durbin-Watson* como descrito em Marôco (2018).⁴⁹ Utilizou-se o *Variance Inflation Factor* (VIF) para diagnosticar eventuais situações de multicolinearidade.

Para responder ao segundo objetivo da investigação, que foi comparar os métodos de avaliação da composição corporal, por BIA, antropometria e dinamometria de preensão, e a ferramenta *gold-standard* de avaliação de estado nutricional em doentes oncológicos, o PG-SGA (variável dependente), procedeu-se ao cálculo da sensibilidade e da especificidade, com determinação dos respetivos intervalos de confiança, dos vários métodos em T0 e em T1. A validação destes métodos, para uma avaliação rápida e eficaz na identificação de desnutrição nesta população, comparativamente à ferramenta *gold-standard* PG-SGA, foi realizada testando a capacidade de identificação correta de desnutrição. O PG-SGA e as variáveis independentes, IMC, perda ponderal com ponto de corte de 10%, massa gorda, massa muscular esquelética, força de preensão palmar e prega cutânea tricipital transformaram-se em dicotómicas (desnutrição ou risco de desnutrição e sem desnutrição). Consoante os resultados do PG-SGA, a categoria A correspondeu a sem desnutrição e as categorias B e C corresponderam a com risco de desnutrição ou com desnutrição.

4.5 – Aspetos éticos e deontológicos

Para a execução deste estudo foi solicitada a aprovação à Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa (Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Instituto de Medicina Molecular) e à Comissão Nacional de Proteção de Dados. Foram respeitadas as recomendações constantes das Declarações de Helsínquia e de Tóquio, da Organização Mundial de Saúde e da Comunidade Europeia, no que se refere à experimentação que envolva seres humanos, bem como a constante na Lei nº 21/14 de 16 de abril, DR 1ª Série. Foi garantida a confidencialidade dos participantes.

O assentimento da participação no estudo de livre e espontânea vontade foi garantido através da apresentação do estudo, do esclarecimento de eventuais questões e a assinatura do documento de consentimento informado pelo participante.

Resultados

Capítulo 5 - Resultados

5.1 – Descrição dos participantes

A partir da consulta dos planos terapêuticos para quimioterapia do Hospital de Dia de Oncologia identificaram-se 88 doentes com tumores sólidos metastáticos no período de recrutamento (1 de junho de 2017 e 8 de fevereiro de 2018), sendo que 8 dos mesmos não apresentaram critérios de elegibilidade. Os motivos foram a situação de acamado (7) e a realização de imunoterapia (1). Entre os 80 doentes elegíveis, houve 24 doentes com impossibilidades de recrutamento e 9 doentes que não consentiram a participação no estudo. As impossibilidades de recrutamento foram devidas ao desencontro com alguns doentes devido ao período de tratamento reduzido de alguns dos tratamentos, à deslocação do doente ao Hospital de Dia de Oncologia apenas para rececionar a terapêutica oral, e a dificuldades logísticas.

Foram observados 47 doentes em T0 e 14 (29,8%) não foram submetidos à segunda observação em T1 por internamento próximo da data de observação, por falecimento e por faltas à Consulta de Oncologia no período das 12-19 semanas. Consequentemente, em T1 foram observados 33 doentes (70,2%), o que perfaz um total de 80 observações.

Na Figura 7 apresenta-se o fluxograma do estudo.

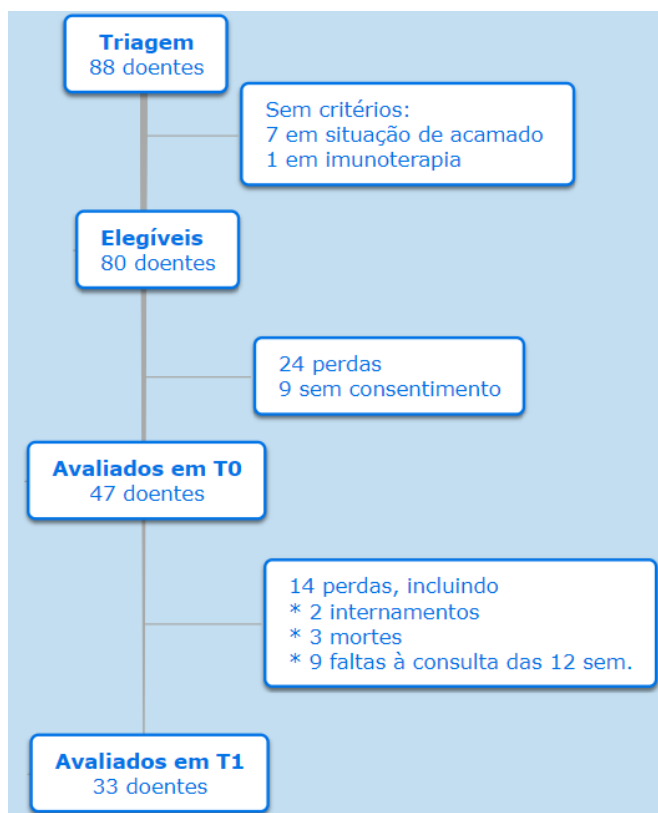


Figura 7 - Fluxograma de participação no estudo.

Caraterísticas sociodemográficas

Como se pode observar na Tabela 10, a amostra é constituída por 47 doentes em T0, pertencendo 27 (57,4%) ao sexo masculino e 20 (42,6%) ao sexo feminino. Em T1 a amostra permaneceu com 33 doentes (70,2%), correspondendo 19 (57,6%) ao sexo masculino e 14 (42,4%) ao sexo feminino. Deste modo, as proporções no sexo dos participantes não se alteraram de T0 para T1.

Em T0 e em T1 a idade mínima foi de 33 anos e a máxima foi de 84 anos.

Relativamente ao estado civil, em T0 a maioria dos doentes (61,7%) apresentava-se casado(a) ou em união de facto, seguindo-se em igual proporção o estado de solteiro(a) e divorciado(a)/separado(a) (14,9% em ambos) e em menor proporção a viuvez (8,5%). Estas caraterísticas não se modificaram de forma relevante de T0 para T1.

Localização do tumor primário

No que concerne ao órgão de localização do tumor primário, verificou-se em T0 (n=47) que a maioria dos tumores primários estava localizada no cólon (n=9; 19,1%) e na próstata (n=5; 10,5%). Apenas 7 doentes (14,7%) tiveram tumores primários noutras localizações, considerando-se a origem indeterminada, o sistema nervoso central, a tiroide, o osso e a perna. Tal como em T0, constatou-se igualmente em T1 uma maior proporção de tumores com localização no cólon (n=8; 17,0%), tendo-se seguido a próstata (n=5; 10,5%).

Considerando o sistema de localização do tumor primário, em T0 e em T1, a maioria apresentava a localização na mama e sistema genito-urinário e no sistema digestivo baixo. Foi no sistema digestivo médio que ocorreu a maior diferença entre T0 e T1 (n=-5; -10,5%).

Tabela 10 – Características sociodemográficas e localização do tumor primário da amostra total e da amostra em T1.

Caraterísticas Sociodemográficas		T0 Global (N= 47)	T1 (N= 33)	Variação n (%)
Sexo	Masculino, n (%)	27 (57,4%)	19 (57,6%)	-8 (-17%)
	Feminino, n (%)	20 (42,6%)	14 (42,4%)	-6 (-12,8%)
Idade, Média ± Desvio Padrão		64,57 ± 11,36	64,03 ± 12,2	-0,54
Estado Civil	Solteiro(a), n (%)	7 (14,9%)	5 (15,2%)	-2 (-4,3%)
	Casado(a)/União de facto, n (%)	29 (61,7%)	20 (60,6%)	-9 (-19,1%)
	Divorciado(a)/Separado(a), n (%)	7 (14,9%)	5 (15,2%)	-2 (-4,3%)
	Viúvo(a), n (%)	4 (8,5%)	3 (9,1%)	-1 (-2,1%)
Sistema de Localização do Tumor Primário	Órgão	T0 Global (N= 47)	T1 (N= 33)	Variação n (%)
Cabeça, Pescoço e Sistema Digestivo Alto, n (%)	Esófago	2 (4,2%)	-	-2 (-4,2%)
	Língua	1 (2,1%)	-	-1 (-2,1%)
	Palato	1 (2,1%)	1 (2,1%)	0
	Total	4 (8,4%)	1 (2,1%)	-3 (-6,3%)
Sistema Digestivo Médio, n (%)	Vias Biliares	1 (2,1%)	-	-1 (-2,1%)
	Estômago	3 (6,3%)	2 (4,2%)	-1 (-2,1%)
	Pâncreas	4 (8,4%)	1 (2,1%)	-3 (-6,3%)
	Peritoneu	1 (2,1%)	1 (2,1%)	0
	Total	9 (18,9%)	4 (8,4%)	-5 (-10,5%)
Sistema Digestivo Baixo, n (%)	Canal Anal	1 (2,1%)	-	-1 (-2,1%)
	Cólon	9 (19,1%)	8 (17,0%)	-1 (-2,1%)
	Reto	3 (6,3%)	2 (4,2%)	-1 (-2,1%)
	Total	13 (27,5%)	10 (21,2%)	-3 (-6,3%)
Sistema Respiratório, n (%)	Pulmão	1 (2,1%)	-	-1 (-2,1%)
	Mama e Pulmão ^a	1 (2,1%)	1 (2,1%)	0
	Total	2 (4,2%)	1 (2,1%)	-1 (-2,1%)
Mama e Sistema Genito-urinário, n (%)	Rim	1 (2,1%)	-	-1 (-2,1%)
	Mama	4 (8,4%)	4 (8,4%)	0
	Ovário	1 (2,1%)	1 (2,1%)	0
	Próstata	5 (10,5%)	5 (10,5%)	0
	Útero	2 (4,2%)	1 (2,1%)	-1 (-2,1%)
	Total	13 (27,3%)	11 (23,1%)	-2 (-4,2%)
Outras Localizações, n (%)	Osso	2 (4,2%)	2 (4,2%)	0
	Membro inferior	1 (2,1%)	1 (2,1%)	0
	Sist. Nerv. Central	1 (2,1%)	1 (2,1%)	0
	Tiróide	1 (2,1%)	1 (2,1%)	0
	Indeterminado	2 (4,2%)	1 (2,1%)	-1 (-2,1%)
	Total	7 (14,7%)	6 (12,6%)	-1 (-2,1%)

^a 2 Localizações distintas.

Caraterísticas antropométricas, BIA, força de preensão palmar, PG- SGA, capacidade funcional e parâmetros analíticos

A Tabela 11 apresenta as caraterísticas antropométricas, a BIA, a força de preensão palmar, o PG-SGA, o ECOG PS e os parâmetros analíticos da amostra total e da amostra em T1.

As variações de T0 para T1 foram pouco expressivas, tendo existido algumas exceções. Constata-se que as maiores variações de proporção ocorreram nas variáveis massa muscular esquelética e força de preensão palmar. Estas alterações ocorreram proporcionalmente, na medida em que na massa muscular esquelética e na força de preensão palmar houve uma proporção elevada de doentes que deixaram a classe reduzida para passar a integrar a classe normal e média, respetivamente.

No que concerne ao ECOG PS, a maior variação ocorreu na categoria de totalmente ativo (ECOG PS0), em que houve uma elevada proporção de doentes que passaram a integrar a categoria incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho mais que 50% das horas de vigília (ECOG PS2).

Em relação aos níveis séricos de hemoglobina, verificou-se que uma elevada proporção de doentes passou a integrar a classe dos níveis séricos inferiores aos valores de referência (n=21; 67,7%).

Será crucial uma análise mais detalhada com as evoluções de T0 para T1, tendo em conta as variações individuais e de valores emparelhados. Posteriormente será efetuada esta análise.

Tabela 11 – Parâmetros antropométricos, BIA, força de preensão palmar, PG-SGA, capacidade funcional e parâmetros analíticos da amostra total e da amostra em T1.

Parâmetros Antropométricos	T0 Global	T1
IMC, n	47	33
Magreza, n (%)	7 (14,9%)	5 (15,2%)
Eutrofia, n (%)	25 (53,2%)	19 (57,6%)
Pré-obesidade/Obesidade, n (%)	15 (31,9%)	9 (27,3%)
Prega Cutânea Tricipital, n	46	29
Desnutrição, n (%)	5 (10,9%)	3 (10,3%)
Risco de desnutrição, n (%)	2 (4,3%)	2 (6,9%)
Eutrofia, n (%)	26 (56,5%)	18 (62,1%)
Pré-obesidade, n (%)	1 (2,2%)	1 (3,4%)
Obesidade, n (%)	12 (26,1%)	5 (17,2%)
Bioimpedância Elétrica	T0 Global	T1
Massa Muscular Esquelética, n	40	22
Reduzida, n (%)	16 (40,0%)	5 (22,7%)
Normal, n (%)	19 (47,5%)	12 (54,5%)
Elevada e Muito Elevada, n (%)	5 (12,5%)	5 (22,7%)
Massa Gorda, n	40	22
Reduzida, n (%)	2 (5,0%)	2 (9,1%)
Normal, n (%)	22 (55,0%)	12 (54,5%)
Elevada e Muito Elevada, n (%)	16 (40,0%)	8 (36,4%)
Dinamometria de Preensão	T0 Global	T1
Força de Preensão Palmar, n	45	27
Reduzida, n (%)	41 (91,1%)	13 (48,1%)
Média, n (%)	4 (8,9%)	12 (44,4%)
Elevada, n (%)	-	2 (7,4%)

Avaliação de Estado Nutricional (PG-SGA)	T0 Global	T1
PG-SGA, n	47	30
Bem Nutrido (A), n (%)	23 (48,9%)	17 (56,7%)
Desnutrição Moderada ou Suspeita de Desnutrição (B), n (%)	21 (44,7%)	11 (36,7%)
Desnutrição Severa (C), n (%)	3 (6,4%)	2 (6,7%)
Capacidade Funcional (ECOG PS)	T0 Global	T1
ECOG PS, n	47	30
0ª, n (%)	30 (63,8%)	14 (46,7%)
1ª, n (%)	8 (17,0%)	5 (16,7%)
2ª, n (%)	3 (6,4%)	7 (23,3%)
3ª, n (%)	6 (12,8%)	1 (3,3%)
4ª, n (%)	-	3 (10,0%)
Parâmetros Analíticos	T0 Global	T1
Razão Neutrófilos/Linfócitos, n	46	31
Inferior a 4, n (%)	30 (65,2%)	23 (74,2%)
Superior ou igual a 4, n (%)	16 (34,8%)	8 (25,8%)
Hemoglobina, n	46	31
Inferior aos Valores de Referência, n (%)	17 (36,9%)	21 (67,7%)
Dentro dos Valores de Referência, n (%)	29 (63,0%)	10 (32,3%)
Lactato Desidrogenase (LDH), n	38	29
Inferior aos Valores de Referência, n (%)	22 (57,9%)	18 (62,1%)
Dentro dos Valores de Referência, n (%)	11 (28,9%)	9 (31,0%)
Superior aos Valores de Referência, n (%)	5 (13,2%)	2 (6,9%)

Valor de p obtido a partir do Teste Exato de Fisher.

º0 – Totalmente ativo; 1 – Restrição a atividades fisicamente extenuantes; 2 - Incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho mais que 50% das horas de vigília; 3 - capacidade de autocuidado limitada e sentado ou deitado mais de 50% das horas de vigília; 4 - completamente desabilitado e totalmente confinado à cama ou à cadeira.

Descrição dos doentes com perda de seguimento

Conforme se constata na Tabela 12, os doentes que não tiveram a segunda observação em T1 (n=14, 29,8%), pertenciam maioritariamente ao sexo masculino (n=8; 57,1%), a idade média foi de 65,9 anos (mínima de 47 anos e máxima de 84 anos), apresentavam-se na maioria casados(as)/união de facto (n=9; 64,3%) e a localização do tumor primário foi essencialmente no sistema digestivo médio (n=5; 35,6%). Seguiram-se as localizações com igual proporção (n=3; 21,4%), na cabeça, pescoço e sistema digestivo alto e sistema digestivo baixo. As perdas foram menores nos restantes sistemas (n=1; 7,1% e n=2; 14,2%). Os sistemas de localização com perdas superiores aos doentes observados em T1 foram a cabeça, pescoço e sistema digestivo alto e o sistema digestivo médio.

Comparativamente às características dos doentes que se mantiveram no estudo, no que concerne ao sexo, a proporção das perdas foi idêntica e a idade média aproximada.

Tabela 12 - Características Sociodemográficas e localização do tumor da amostra que não prosseguiu no estudo.

Caraterísticas Sociodemográficas		Total (n = 14)
Sexo		
Masculino, n (%)		8 (57,1)
Feminino, n (%)		6 (42,9)
Idade, Média \pm Desvio Padrão		65,9 \pm 9,3
Estado Civil		
Solteiro(a), n (%)		2 (14,3)
Casado(a)/União de facto, n (%)		9 (64,3)
Divorciado(a)/Separado(a), n (%)		2 (14,3)
Viúvo(a), n (%)		1 (7,1)
Localização do tumor primário		Total (n = 14)
Cabeça, Pescoço e Sistema Digestivo Alto, n (%)	Esófago	2 (14,3)
	Língua	1 (7,1)
	Total	3 (21,4)
Sistema Digestivo Médio, n (%)	Estômago	1 (7,1)
	Pâncreas	3 (21,4)
	Vias Biliares	1 (7,1)
	Total	5 (35,6)
Sistema Digestivo Baixo, n (%)	Canal Anal	1 (7,1)
	Cólon	1 (7,1)
	Recto	1 (7,1)
	Total	3 (21,3)
Mama e Sistema Genito-urinário, n (%)	Rim	1 (7,1)
	Útero	1 (7,1)
	Total	2 (14,2)
Outras Localizações, n (%)	Indeterminado	1 (7,1)
	Total	1 (7,1)

Com o objetivo de compreender se os doentes perdidos no seguimento para T1 apresentavam caraterísticas que pudessem influenciar as hipóteses em estudo, realizou-se a comparação entre os parâmetros funcionais, de estado nutricional e analíticos (Tabela 13).

Apesar de se concluir que não há evidências de diferenças entre os grupos estatisticamente significativas, não obstante o pequeno tamanho amostral, as possibilidades de associação traduzidas pelo valor de p são, maioritariamente elevadas ou próximas de 1, com exceção da perda ponderal de 10%, que também poderá relacionar-se com o estado nutricional (PG-SGA), embora não se relacione com a capacidade funcional (ECOG PS).

A perda dos 14 doentes para seguimento em T1 não parece relacionar-se com as hipóteses em estudo.

Tabela 13 – Resultados dos doentes que não prosseguiram no estudo, de acordo com a categorização da RNL, no 1º dia de tratamento (T0).

Capacidade Funcional ECOG PS, n (%)	RNL<4 (n=5)	RNL≥4 (n=8)	Valor de p
0 ^a	4 (8,5%)	3 (6,4%)	0,633
1 ^a	-	1 (2,1%)	
2 ^a	1 (2,1%)	2 (4,2%)	
3 ^a	-	2 (4,2%)	
Parâmetros Analíticos Hemoglobina, n (%)	RNL<4 (n=5)	RNL≥4 (n=8)	Valor de p
Inferior aos VR ^b	3 (6,4%)	5 (10,6%)	1,000
Dentro dos VR ^b	2 (4,2%)	3 (6,4%)	
Parâmetros Analíticos Lactato Desidrogenase, n (%)	RNL<4 (n=3)	RNL≥4 (n=5)	Valor de p
Inferior aos VR ^b	2 (4,2%)	2 (4,2%)	1,000
Dentro dos VR ^b	1 (2,1%)	2 (4,2%)	
Superior aos VR ^b	-	1 (2,1%)	
Estado nutricional PG-SGA, n (%)	RNL<4 (n=5)	RNL≥4 (n=8)	Valor de p
Bem Nutrido (A)	3 (6,4%)	1 (2,1%)	0,210
Desnutrição Moderada ou Suspeita de Desnutrição (B)	2 (4,2%)	6 (12,8%)	
Desnutrição Severa (C)	-	1 (2,1%)	
Parâmetros Antropométricos IMC, n (%)	RNL<4 (n=5)	RNL≥4 (n=8)	Valor de p
Eutrofia	3 (6,4%)	4 (8,5%)	1,000
Pré-obesidade e Obesidade	2 (4,2%)	4 (8,5%)	
Parâmetros Antropométricos Perda Ponderal, n (%)	RNL<4 (n=5)	RNL≥4 (n=7)	Valor de p
Perda Ponderal <5%	1 (2,1%)	1 (2,1%)	0,708
Perda Ponderal ≥5%	4 (8,5%)	6 (12,8%)	
Perda Ponderal <10%	3 (6,4%)	1 (2,1%)	0,137
Perda Ponderal ≥10%	2 (4,2%)	6 (12,8%)	
Parâmetros Antropométricos Prega Cutânea Tricipital, n (%)	RNL<4 (n=6)	RNL≥4 (n=6)	Valor de p
Desnutrição	2 (4,2%)	0	0,313
Eutrofia	2 (4,2%)	5 (10,6%)	
Obesidade	2 (4,2%)	1 (2,1%)	
Força de Preensão Palmar, n (%)	RNL<4 (n=6)	RNL≥4 (n=6)	Valor de p
Reduzida	5 (10,6%)	6 (12,8%)	1,000
Média	1 (2,1%)	0	
BIA Massa Muscular Esquelética, n (%)	RNL<4 (n=5)	RNL≥4 (n=5)	Valor de p
Reduzida	1 (2,1%)	2 (4,2%)	1,000
Normal	3 (6,4%)	2 (4,2%)	
Elevada	1 (2,1%)	1 (2,1%)	
BIA Massa Gorda, n (%)	RNL<4 (n=5)	RNL≥4 (n=5)	Valor de p
Normal	4 (8,5%)	3 (6,4%)	1,000
Elevada	1 (2,1%)	2 (4,2%)	

Valor de p obtido a partir do Teste Exato de Fisher.

^a0 – Totalmente ativo; 1 – Restrição a atividades fisicamente extenuantes; 2 - Incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho mais que 50% das horas de vigília; 3 - capacidade de autocuidado limitada e sentado ou deitado mais de 50% das horas de vigília.

^bVR – Valores de referência.

5.2 – Evolução dos fatores dos participantes entre T0 e T1

Em seguida analisou-se a evolução dos fatores dos participantes entre T0 e T1, através de comparações entre os valores em T0 e em T1 dos mesmos indivíduos (análise emparelhada).

De modo a compreender se variações observadas nos parâmetros nutricionais, funcionais e laboratoriais entre T0 e T1 eram homogêneas ou decorriam em certos grupos de doentes, essas variações foram também analisadas por classes de IMC.

Evolução da composição corporal entre T0 e T1

No que respeita aos doentes que mantiveram o seguimento no estudo (Tabela 14), em virtude de não ter sido possível em alguns doentes avaliar determinados parâmetros, a evolução dos mesmos foi avaliada através de comparações com os pares de observações em T0 e em T1. As variações para T1, à exceção do IMC que foi avaliado por classes, foram avaliadas considerando as variáveis contínuas, estando registadas todas as variações que ocorreram (diminuição, manutenção ou aumento). As medianas em T1 foram calculadas de acordo com as classes de IMC em T0.

Relativamente à variação do IMC, a maioria dos doentes (n=25; 75,8%) manteve-se na classe que estava em T0, e em T1 houve em todas as classes um ligeiro decréscimo da mediana. Existe igualmente uma perda da massa gorda nas classes de pré-obesidade/obesidade, que é consistente com a perda da prega cutânea tricipital nas classes de eutrofia e de pré-obesidade/obesidade.

Na força de preensão palmar, as variações da mediana foram positivas, tendo ocorrido variações similares e em maior proporção nas classes de magreza e posteriormente de eutrofia. Ao nível das variações individuais para T1, a maioria dos doentes (n=19; 73,1%) aumentou a força de preensão palmar para T1, tendo o aumento mais elevado surgido na classe de eutrofia (n=12; 46,2%). Relativamente à massa muscular esquelética, as variações foram muito ténues. As únicas classes em que houve uma variação positiva da mediana foram a de magreza e de pré-obesidade/obesidade e a classe de eutrofia foi a que apresentou de T0 para T1 uma variação negativa da mediana. No que respeita às variações individuais, a grande maioria dos doentes (n=18; 81,9%) teve um aumento, que ocorreu essencialmente na classe de eutrofia (n=10; 45,5%). Denota-se uma relação entre o aumento da massa muscular esquelética e da força de preensão palmar para T1, embora as diferenças da massa muscular esquelética não sejam estatisticamente significativas entre T0 e T1.

Tabela 14 – Evolução da composição corporal dos doentes no 1º dia de tratamento (T0) e às 12-19 semanas (T1), de acordo com a classe de IMC em T0.

Composição Corporal em T0	n (%)				Mediana [IIQ ^a]			
	T0	Variação para T1			T0	T1	Difer. mediana (P50)	Valor de p
		Diminuiu	Manteve	Aumentou				
IMC (Kg/m²), Global	33	5 (15,1%)	25 (75,8%)	3 (9,1%)	25,0 [22,1;27,2]	23,7 [21,5;26,9]	-1,3	0,011*
Magreza	4 (12,1%)	-	4 (12,1%)	-	20,9 [19,9;21,1]	19,7 [15,4;21,4]	-1,2	
Eutrofia	19 (57,6%)	1 (3,0%)	15 (45,5%)	3 (9,1%)	24,0 [22,2;25,9]	23,4 [21,5;24,9]	-0,6	
Pré-obesidade/Obesidade	10 (30,3%)	4 (12,1%)	6 (18,2%)	-	28,5 [27,3;29,9]	26,9 [25,7;27,8]	-1,6	
Prega cutânea tricipital (mm), Global	29	20 (68,9%)	1 (3,4%)	8 (27,6%)	20,2 [9,4;23,9]	18,3 [9,7;22,2]	-1,9	0,030*
Magreza	3 (10,3%)	1 (3,4%)	-	2 (6,9%)	7,4 [6,5;8,3]	7,9 [6,1;12,3]	+0,5	
Eutrofia	18 (62,1%)	11 (37,9%)	1 (3,4%)	6 (20,7%)	18,3 [9,6;20,7]	14,1 [8,9;22,4]	-4,2	
Pré-obesidade/Obesidade	8 (27,6%)	8 (27,6%)	-	-	25,5 [22,4;26,1]	20,5 [18,5;23,3]	-5,0	
Força de preensão palmar (Kg), Global	26	6 (23,0%)	1 (3,8%)	19 (73,1%)	20,7 [18,6;26,9]	25,8 [20,7;33,1]	+5,1	0,004*
Magreza	3 (11,5%)	1 (3,8%)	-	2 (7,7%)	29,0 [24,5;30,5]	34,3 [30,3;35,7]	+5,3	
Eutrofia	16 (61,5%)	4 (15,4%)	-	12 (46,2%)	20,5 [18,0;24,0]	26,3 [17,9;31,5]	+5,8	
Pré-obesidade/Obesidade	7 (26,9%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)	5 (19,2%)	20,7 [19,5;28,7]	24,2 [20,8;36,5]	+3,5	
Massa muscular esquelética (Kg), Global	22	4 (18,2%)	-	18 (81,9%)	17,0 [16,2;24,9]	20,4 [15,1;25,3]	+3,4	0,355
Magreza	2 (9,1%)	-	-	2 (9,1%)	21,7 [21,0;22,4]	22,2 [20,9;23,6]	+0,5	
Eutrofia	12 (54,5%)	2 (9,1%)	-	10 (45,5%)	16,4 [14,9;19,5]	16,1 [14,4;21,1]	-0,3	
Pré-obesidade/Obesidade	8 (36,4%)	2 (9,1%)	-	6 (27,3%)	24,0 [17,0;27,7]	24,2 [17,4;30,9]	+0,2	
Massa gorda (Kg), Global	21	15 (71,5%)	-	6 (18,2%)	19,4 [12,0;24,7]	16,9 [10,1;23,7]	-2,5	0,010*
Magreza	2 (6,1%)	1 (3,0%)	-	1 (3,0%)	8,9 [8,6;9,2]	9,2 [8,4;9,9]	+0,3	
Eutrofia	12 (36,4%)	9 (27,3%)	-	3 (9,1%)	14,3 [9,0;19,6]	18,7 [10,0;22,4]	+4,4	
Pré-obesidade/Obesidade	7 (21,2%)	5 (15,2%)	-	2 (6,1%)	24,7 [21,7;30,5]	17,6 [14,9; 33,4]	-7,1	

Valor de p obtido a partir do Teste de Wilcoxon emparelhado para a variação entre T0 e T1.
^a IIQ: Intervalo interquartil.
* Estatisticamente significativo.

Evolução do estado nutricional e da capacidade funcional entre T0 e T1

A partir da Tabela 15 pode constatar-se que relativamente à classificação do PG-SGA, a maioria apresentava-se bem nutrido/anabólico em T0 (n=19; 63,3%) e encontrava-se na classe de IMC de eutrofia (n=10; 33,3%). Em termos de evolução para T1, apenas 5 doentes (16,6%) que se encontravam no estado bem nutrido em T0 pioraram. Relativamente ao estado de desnutrição moderada/risco de desnutrição, não houve agravamento em nenhuma das classes de IMC, tendo na classe de eutrofia existido uma melhoria do estado nutricional em 3 dos doentes (10,0%). Na desnutrição severa, não houve variações entre T0 e T1, mantendo-se 2 doentes (6,6%) com desnutrição severa.

No que concerne à capacidade funcional (ECOG PS), a maioria apresentava-se em T0 com um ECOG PS de 0, totalmente ativo (n = 21; 70,0%), e pertenciam essencialmente às classes de

eutrofia e de pré-obesidade/obesidade. No respeitante à variação para T1, houve uma proporção de doentes significativa (n=13; 43,4%) que se manteve no ECOG PS de 0. Relativamente ao ECOG PS de 1 e de 2, que apresentam uma restrição a atividades físicas extenuantes e são incapazes de realizar qualquer atividade de trabalho mais que 50% das horas de vigília (n=6; 20,0%), a maioria piorou uniformemente por classe de IMC. No ECOG PS de 3 e de 4, capacidade de autocuidado limitada e sentado ou deitado mais de 50% das horas de vigília e completamente desabilitado e totalmente confinado à cama ou à cadeira, encontravam-se apenas os doentes eutróficos e as evoluções para T1 ocorreram de forma homogénea (1 doente em cada um dos estados).

Existiu um efeito estatisticamente significativo de T0 para T1 no ECOG PS, podendo-se afirmar que a intervenção teve um efeito significativamente diferente daquele que seria de esperar por mero acaso ($p<0,05$).⁴⁹

Tabela 15 – Evolução do PG-SGA e do ECOG PS dos doentes no 1º dia de tratamento (T0) e às 12-19 semanas (T1), de acordo com a classe de IMC em T0 e em T1.

PG-SGA em T0		n (%)			Valor de p	
	T0 (n=30)	Variação para T1				
		Piorou	Manteve	Melhorou		
Bem nutrido ou anabólico (A), total (%)	19 (63,3%)	5 (16,6%)	14 (46,7%)	-	0,453	
Magreza	2 (6,7%)	-	2 (6,7%)	-		
Eutrofia	10 (33,3%)	4 (13,3%)	6 (20,0%)	-		
Pré-obesidade/Obesidade	7 (23,3%)	1 (3,3%)	6 (20,0%)	-		
Desnutrição moderada/Risco desnutrição (B), total (%)	9 (30,0%)	-	6 (20,0%)	3 (10,0%)		
Magreza	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	-		
Eutrofia	7 (23,3%)	-	4 (13,3%)	3 (10,0%)		
Pré-obesidade/Obesidade	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	-		
Desnutrição severa (C), total (%)	2 (6,6%)	-	2 (6,6%)	-		
Magreza	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	-		
Eutrofia	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	-		
Pré-obesidade/Obesidade	-	-	-	-		
ECOG Performance Status em T0		T0 (n=30)	Piorou	Manteve	Melhorou	Valor de p
Valor de 0ª	21 (70,0%)	8 (26,6%)	13 (43,4%)	-	0,039*	
Magreza	3 (10,0%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	-		
Eutrofia	10 (33,3%)	4 (13,3%)	6 (20,0%)	-		
Pré-obesidade/Obesidade	8 (26,7%)	3 (10,0%)	5 (16,7%)	-		
Valor de 1 e 2ª	6 (20,0%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)		
Magreza	1 (3,3%)	1 (3,3%)	-	-		
Eutrofia	4 (13,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)		
Pré-obesidade/Obesidade	1 (3,3%)	1 (3,3%)	-	-		
Valor de 3 e 4ª	3 (10,0%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)		
Magreza	-	-	-	-		
Eutrofia	3 (10,0%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)		
Pré-obesidade/Obesidade	-	-	-	-		

Valor de p obtido a partir do Teste de McNemar.

ª 0 – Totalmente ativo; 1 – Restrição a atividades fisicamente extenuantes; 2 - Incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho mais que 50% das horas de vigília; 3 - capacidade de autocuidado limitada e sentado ou deitado mais de 50% das horas de vigília; 4 - completamente desabilitado e totalmente confinado à cama ou à cadeira.

* Estatisticamente significativo.

Relação entre a localização do tumor primário e a variação do estado nutricional em T1

Na Tabela 16 verifica-se a relação entre a localização do tumor e a variação do estado nutricional entre T0 e T1. Pode constatar-se que uma quantidade considerável de doentes (n=14; 46,6%) se manteve no estado de bem nutrido. Ocorreu uma variação negativa nos doentes com um bom estado nutricional (n=5; 16,7%), com o tumor primário noutras localizações e nos sistemas digestivo baixo e respiratório. Nos doentes com desnutrição

moderada/risco de desnutrição não houve variações negativas em nenhum dos sistemas de localização. Os 2 únicos doentes com desnutrição severa, com localização do tumor no sistema digestivo médio e sistema digestivo baixo, mantiveram o estado nutricional em T1. Os únicos doentes com melhoria do estado nutricional para T1, que apresentavam em T0 uma desnutrição moderada/risco de desnutrição, corresponderam a um total de 3 (10,0%) e a localização do tumor foi respeitante ao sistema digestivo médio e sistema genito-urinário e mama.

Tendo em conta o valor de p, pode afirmar-se que a intervenção com agentes quimioterapêuticos na variável estado nutricional não teve um efeito significativamente diferente daquele que seria de esperar por mero acaso.⁴⁹

Tabela 16 - Localização do tumor e variação da categorização do estado nutricional por PG- SGA, entre o 1º dia de tratamento (T0) e as 12-19 semanas (T1).

PG-SGA em T0	n (%)				Valor de p
	T0 (n=30)	Variação para T1			
		Melhorou	Manteve	Piorou	
Bem nutrido ou anabólico (A), total (%)	19 (63,3%)	-	14 (46,6%)	5 (16,7%)	0,453
Cabeça, Pescoço e Sistema Digestivo Alto	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	-	
Sistema Digestivo Médio	-	-	-	-	
Sistema Digestivo Baixo	6 (20,0%)	-	4 (13,3%)	2 (6,7%)	
Sistema Respiratório	1 (3,3%)	-	-	1 (3,3%)	
Sistema Genito-urinário e Mama	7 (23,3%)	-	7 (23,3%)	-	
Outras localizações	4 (13,3%)	-	2 (6,7%)	2 (6,7%)	
Desnutrição moderada/Risco de desnutrição (B), total (%)	9 (30,1%)	3 (10,0%)	6 (20,1%)	-	
Cabeça, Pescoço e Sistema Digestivo Alto	-	-	-	-	
Sistema Digestivo Médio	2 (6,7%)	2 (6,7%)	-	-	
Sistema Digestivo Baixo	2 (6,7%)	-	2 (6,7%)	-	
Sistema Respiratório	-	-	-	-	
Sistema Genito-urinário e Mama	3 (10,0%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	-	
Outras localizações	2 (6,7%)	-	2 (6,7%)	-	
Desnutrição severa (C), total (%)	2 (6,6%)	-	2 (6,6%)	-	
Cabeça, Pescoço e Sistema Digestivo Alto	-	-	-	-	
Sistema Digestivo Médio	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	-	
Sistema Digestivo Baixo	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	-	
Sistema Respiratório	-	-	-	-	
Sistema Genito-urinário e Mama	-	-	-	-	
Outras localizações	-	-	-	-	

Valor de p obtido a partir do Teste de *McNemar*.

Análise de variações ponderais de acordo com o sistema de localização do tumor primário

Na Tabela 17 foram consideradas as perdas ponderais $\geq 1\text{Kg}$. Verifica-se que os sistemas com uma maior perda ponderal, entre T0 e T1, foram o Sistema Digestivo Baixo ($n=6$; 18,2%; [6,3Kg]) e o Sistema Genito-urinário e Mama ($n=5$; 15,2%; [6,4Kg]). Constata-se que na Cabeça, Pescoço e Sistema Digestivo Alto e no Sistema Respiratório, apenas houve 1 doente com localização do tumor primário em cada um destes sistemas e ambos tiveram perda ponderal para T1, embora tenha sido inferior a 1Kg.

A partir da análise estatística, constata-se que de acordo com o sistema de localização do tumor primário, não existe uma distribuição diferente de perda ponderal.

Tabela 17 - Variações ponderais de T0 para T1 relativamente à localização do tumor.

Localização do Tumor	Ausência de Perda Ponderal, n (%)	Presença de Perda Ponderal, n (%)	Total, n (%)	Perda Ponderal, Kg Mediana [IIQ ^a]
Cabeça, Pescoço e Sistema Digestivo Alto	-	1 (3,0%)	1 (3,0%)	1,9
Sistema Digestivo Médio	1 (3,0%)	3 (9,1%)	4 (12,1%)	3,9 [3,7;5,9]
Sistema Digestivo Baixo	4 (12,1%)	6 (18,2%)	10 (30,3%)	6,3 [4,2;8,3]
Sistema Respiratório	-	1 (3,0%)	1 (3,0%)	2,1
Sistema Genito-urinário e Mama	6 (18,2%)	5 (15,2%)	11 (33,3%)	6,4 [2,0;6,6]
Outras Localizações	4 (12,1%)	2 (6,1%)	6 (18,2%)	4,1 [2,1;4,5]
Total, n (%)	15 (45,5%)	18 (54,5%)	33 (100%)	
Valor de p	0,728			
Valor de p obtido a partir do Teste Exato de Fisher.				
^a IIQ: Intervalo Interquartil				

Evolução dos parâmetros analíticos entre T0 e T1

Na Tabela 18 estão registados os parâmetros analíticos tendo em conta a classe de IMC em T0, com valores absolutos e percentagens de doentes, e posteriormente a variação para T1 (diminuição, manutenção ou aumento). Também se apresentam as medianas [intervalos interquartis] dos parâmetros analíticos de acordo com a classe de IMC.

Constata-se que na RNL não houve variações significativas para T1, em virtude de em todas as classes de IMC, a grande maioria dos doentes ter mantido os valores da RNL (n=24; 77,4%), e maioritariamente na classe de eutrofia (n=15; 48,4%). Entre os doentes que mantiveram os valores da RNL, na classe de pré-obesidade/obesidade nenhum apresentava valores ≥ 4 , na classe de magreza 1 (3,2%) apresentava valores ≥ 4 e na classe de eutrofia 3 (9,7%) apresentavam valores ≥ 4 .

Relativamente à variação nos níveis séricos de hemoglobina, existiu uma redução da mediana em todas as classes. No respeitante às variações para T1, a proporção de doentes que diminuiu ou manteve os níveis séricos foi similar.

Verifica-se que nos níveis séricos da lactato desidrogenase, as únicas variações positivas da mediana ocorreram nas classes de magreza e mais ténue na classe de pré-obesidade/obesidade. A grande maioria dos doentes não teve variações de T0 para T1 (n=15; 57,7%).

No entanto, apenas nos níveis séricos de hemoglobina, as diferenças observadas foram estatisticamente significativas entre T0 e T1.

Tabela 18 - Evolução dos parâmetros analíticos dos doentes de T0 (1º dia de tratamento) para T1 (12-19 semanas), de acordo com a classe de IMC em T0.

Parâmetros Analíticos em T0	n (%)				Mediana [IIQ ^a]			Valor de p
	T0	Variação para T1			T0	T1	Diferença mediana (P50)	
		Diminuiu	Manteve	Aumentou				
RNL, Global	31	3 (9,7%)	24 (77,4%)	4 (12,9%)	2,3 [1,8;4,3]	2,3 [1,6;4,3]	0	0,860
Magreza	4 (12,9%)	-	3 (9,7%)	1 (3,2%)	3,0 [2,2;5,3]	4,3 [2,4;9,6]	+1,3	
Eutrofia	19 (61,3%)	2 (6,5%)	15 (48,4%)	2 (6,5%)	2,1 [1,7;5,3]	1,8 [1,6;7,6]	-0,3	
Pré-obesidade/Obesidade	8 (25,8%)	1 (3,2%)	6 (19,4%)	1 (3,2%)	2,3 [1,9;3,2]	2,6 [1,5;3,6]	+0,3	
Hemoglobina, Global	31	14 (45,2%)	16 (50,9%)	1 (3,2%)	12,4 [11,1;13,6]	11,4 [10,1;12,6]	-1,0	<0,001*
Magreza	4 (12,9%)	2 (6,5%)	2 (6,5%)	-	12,0 [10,6;13,1]	10,5 [7,9;13,6]	-1,5	
Eutrofia	19 (61,3%)	9 (29,0%)	10 (32,3%)	-	12,8 [11,2;13,7]	10,9 [10,1;12,1]	-1,9	
Pré-obesidade/Obesidade	8 (25,8%)	3 (9,7%)	4 (12,1%)	1 (3,2%)	13,6 [12,2;15,1]	11,9 [10,4;14,0]	-1,7	
Lactato Desidrogenase, Global	26	5 (19,2%)	15 (57,7%)	6 (23,1%)	200,5 [185,3;226,5]	198,0 [185,8;263,0]	-2,5	0,914
Magreza	4 (15,4%)	-	2 (7,7%)	2 (7,7%)	178,5 [160,3;227,5]	264,5 [175,3;280,3]	+86,0	
Eutrofia	15 (57,7%)	4 (15,4%)	10 (38,5%)	1 (3,8%)	203,0 [191,0;219,0]	190,0 [168,8;216,3]	-13,0	
Pré-obesidade/Obesidade	7 (26,9%)	1 (3,8%)	3 (11,5%)	3 (11,5%)	201,0 [172,0;250,0]	208,0 [186,0;272,0]	+7,0	

Valor de p obtido a partir do teste de *Wilcoxon* emparelhado para a variação entre T0 e T1.

^a IIQ: Intervalo interquartil.

* Estatisticamente significativo.

5.3 – Análise dos fatores associados à RNL em T0, T1 e na sua variação

A análise da associação entre a RNL e os fatores dos doentes foi realizada considerando a RNL:

- Com um valor de corte de 4;
- Como valor contínuo;

e tendo em consideração os momentos T0 (primeiro dia do primeiro ciclo de QT) e T1 (12 a 19 semanas após início da QT).

Verificação de associações entre os grupos RNL<4 e RNL≥4 e as restantes variáveis

Para a verificação de associações entre os grupos, da RNL (valor de corte de 4) e das variáveis estudadas, para ambas, no momento T0 e em T1, foram realizadas as análises representadas na Tabela 19. A mediana da idade da RNL≥4 em T1 aumentou ligeiramente comparativamente a T0. Relativamente à capacidade funcional, houve 2 doentes (6,8%) que passaram a integrar o PS4 em T1 (RNL<4 e RNL≥4).

No que concerne aos parâmetros analíticos, em T1 aumentou a proporção de doentes com valores de hemoglobina inferiores aos valores de referência, existindo igualmente mais doentes a integrar a classe da RNL≥4. Verifica-se que em T1 não houve doentes com níveis séricos de lactato desidrogenase superiores aos valores de referência com uma RNL≥4.

A perda ponderal ≥10% foi superior em T0 relativamente a T1.

Relativamente às outras variáveis estudadas, as proporções mantiveram-se aproximadas nos dois tempos de observação.

Verificaram-se algumas associações entre a RNL e as variáveis estudadas em T0 e em T1, nomeadamente:

- **Em T0:** idade, ECOG PS, perda ponderal ≥10%, massa muscular esquelética, massa gorda, seguimento nutricional;
- **Em T1:** idade, nível sérico de hemoglobina, PG-SGA, massa gorda, seguimento nutricional.

As únicas variáveis que mantiveram a associação de T0 para T1 com a RNL foram a idade, a massa gorda e o seguimento nutricional, embora no ECOG PS se tenha verificado uma probabilidade próxima do limiar de significância estatística ($p=0,065$). Relativamente às associações que se verificaram em T1 e não em T0, o PG-SGA apresentou em T0 uma probabilidade próxima do limiar de significância estatística ($p=0,098$).

Tabela 19 - Comparações entre os grupos RNL<4 e RNL≥4 em T0 e em T1.

Caraterísticas Sociodemográficas	T0			T1		
	RNL<4 (n=25)	RNL≥4 (n=8)	Valor de p ¹	RNL<4 (n=23)	RNL≥4 (n=8)	Valor de p ¹
Idade^a	68 [56,5;73,0]	63 [59,0;70,0]	0,000*	68 [57,0;71,5]	70 [63,0;73,0]	0,000*
Sexo, n (%)						
Masculino	14 (42,4%)	5 (15,2%)	1,000	14 (45,2%)	4 (12,9%)	0,689
Feminino	11 (33,3%)	3 (9,1%)		9 (29,0%)	4 (12,9%)	
Estado civil, n (%)						
Solteiro(a)	3 (9,1%)	2 (6,1%)	0,845	2 (6,5%)	2 (6,5%)	0,674
Casado(a)/União de facto	15 (45,5%)	5 (15,2%)		14 (45,2%)	5 (16,1%)	
Divorciado(a)/Separado(a)	4 (12,1%)	1 (3,0%)		4 (12,9%)	1 (3,2%)	
Viúvo(a)	3 (9,1%)	-		3 (9,7%)	-	
Caraterísticas Clínicas						
Localização do Tumor Primário, n (%)						
Cabeça, Pescoço e Sistema Digestivo Alto	1 (3,0%)	-	0,707	1 (3,1%)	-	0,671
Sistema Digestivo Médio	3 (9,1%)	1 (3,0%)		2 (6,2%)	2 (6,2%)	
Sistema Digestivo Baixo	8 (24,2%)	2 (6,1%)		8 (25,0%)	2 (6,2%)	
Sistema Respiratório	-	1 (3,0%)		-	2 (6,2%)	
Mama e Sistema Genito-urinário	8 (24,2%)	3 (9,1%)		8 (25,0%)	2 (6,2%)	
Outros	5 (15,2%)	1 (3,0%)		4 (12,5%)	1 (3,1%)	
Capacidade Funcional ECOG PS, n (%)						
0 ^b	21 (63,6%)	2 (6,1%)	0,001*	13 (44,8%)	1 (3,1%)	0,065
1 ^b	1 (3,0%)	5 (15,2%)		4 (13,8%)	1 (3,1%)	
2 ^b	-	-		3 (10,3%)	4 (13,8%)	
3 ^b	3 (9,1%)	1 (3,0%)		1 (3,1%)	-	
4 ^b	-	-		1 (3,1%)	1 (3,1%)	
Parâmetros Analíticos						
Hemoglobina, n (%)						
Inferior aos VR ^c	5 (15,2%)	4 (12,1%)	0,220	13 (41,9%)	8 (25,8%)	0,032*
Dentro dos VR ^c	20 (60,6%)	4 (12,1%)		10 (32,3%)	-	
Parâmetros Analíticos						
Lactato Desidrogenase, n (%)						
Inferior aos VR ^c	16 (53,3%)	2 (6,7%)	0,054	14 (48,3%)	4 (13,8%)	0,413
Dentro dos VR ^c	4 (13,3%)	4 (13,3%)		5 (17,2%)	4 (13,8%)	
Superior aos VR ^c	2 (6,7%)	2 (6,7%)		2 (6,9%)	-	
Estado nutricional PG-SGA, n (%)						
Bem Nutrido (A)	17 (51,5%)	2 (6,1%)	0,098	15 (51,7%)	2 (6,9%)	0,028*
Desnutrição Moderada/Suspeita (B)	7 (21,2%)	5 (15,2%)		7 (24,1%)	3 (10,3%)	
Desnutrição Severa (C)	1 (3,0%)	1 (3,0%)		-	2 (6,9%)	
Parâmetros Antropométricos						
IMC, n (%)						
Magreza	3 (9,1%)	1 (3,0%)	1,000	3 (9,7%)	2 (6,5%)	0,268
Eutrofia, Pré-obesidade e Obesidade	22 (66,7%)	7 (21,2%)		20 (64,5%)	6 (19,4%)	
Parâmetros Antropométricos						
Perda Ponderal, n (%)						
Perda Ponderal <5%	2 (15,4%)	2 (15,4%)	0,051	7 (35,0%)	3 (15,0%)	0,523
Perda Ponderal ≥5%	5 (38,5%)	4 (30,8%)		6 (30,0%)	4 (20,0%)	
Perda Ponderal <10%	3 (23,1%)	2 (15,4%)	0,045*	11 (55,0%)	5 (25,0%)	0,390
Perda Ponderal ≥10%	4 (30,8%)	4 (30,8%)		2 (10,0%)	2 (10,0%)	
Parâmetros Antropométricos						
Prega Cutânea Tricipital, n (%)						
Desnutrição e Risco de Desnutrição	3 (9,1%)	2 (6,1%)	0,774	2 (7,1%)	3 (10,7%)	0,172
Eutrofia	14 (42,4%)	4 (12,1%)		14 (50,0%)	3 (10,7%)	
Pré-Obesidade e Obesidade	8 (24,2%)	2 (6,1%)		6 (21,4%)	0	
Força de Preensão Palmar, n (%)						
Reduzida	21 (65,6%)	8 (25,0%)	0,555	11 (42,3%)	2 (7,7%)	0,645
Média e Elevada	3 (9,4%)	-		9 (34,6%)	4 (15,4%)	
BIA						
Massa Muscular Esquelética, n (%)						
Reduzida	12 (41,4%)	1 (3,4%)	0,008*	5 (22,7%)	-	0,479
Normal	10 (34,5%)	3 (10,3%)		10 (45,5%)	2 (9,1%)	
Elevada e Muito Elevada	-	3 (10,3%)		3 (13,6%)	2 (9,1%)	
BIA						
Massa Gorda, n (%)						
Reduzida	-	2 (6,9%)	0,026*	-	2 (9,1%)	0,038*
Normal	10 (34,5%)	4 (13,8%)		11 (50,0%)	1 (4,5%)	
Elevada e Muito Elevada	12 (41,4%)	1 (3,4%)		7 (31,8%)	1 (4,5%)	
Seguimento Nutricional						
Sim	6 (18,2%)	1 (3,0%)	0,003*	5 (16,1%)	1 (3,2%)	0,007*
Não	19 (57,6%)	7 (21,2%)		18 (58,1%)	7 (22,6%)	

¹Valor de p obtido a partir do Teste de Wilcoxon.

Valor de p obtido a partir do Teste Exato de Fisher.

^aValores expressos em Mediana [P25;P75].^b0 – Totalmente ativo; 1 – Restrição a atividades fisicamente extenuantes; 2 – Incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho mais que 50% das horas de vigília; 3 – capacidade de autocuidado limitada e sentado ou deitado mais de 50% das horas de vigília; 4 – completamente desabilitado e totalmente confinado à cama ou à cadeira.^cVR – Valores de referência.

* Estatisticamente significativo.

5.4 – Verificação de correlações entre os valores da RNL e os parâmetros analíticos e nutricionais

Correlações dos parâmetros analíticos e nutricionais em T0 (N=47 e N=33)

Na Tabela 20 estão apresentadas as correlações bivariadas não paramétricas das variáveis estudadas em T0 para a amostra total (n=47).

Várias correlações que se verificaram eram expectáveis, por definição, como a associação entre a RNL e os níveis séricos de linfócitos ou de neutrófilos, ou mesmo a relação entre o IMC e a massa gorda ou a massa muscular esquelética.

Adicionalmente, encontraram-se as seguintes correlações estatisticamente significativas:

- Massa gorda e força de preensão palmar ($\rho=-0,320$; $p=0,047$);
- Força de preensão palmar e hemoglobina ($\rho=0,393$; $p=0,008$);
- Neutrófilos e hemoglobina ($\rho=-0,366$; $p=0,012$);
- Neutrófilos e lactato desidrogenase ($\rho=0,486$; $p=0,02$);
- RNL e hemoglobina ($\rho=-0,373$; $p=0,011$);
- RNL e lactato desidrogenase ($\rho=0,441$; $p=0,006$).

Salienta-se que, não obstante a pequena amostra e a estatística não paramétrica, apenas a medição da prega cutânea tricipital não revelou associação com alguma das restantes variáveis.

Tabela 20 - Correlações bivariadas não paramétricas entre as variáveis em T0 (N = 47).^a

	PH (Kg)	PA (Kg)	IMC (Kg/m ²)	MME (Kg)	MG (Kg)	FPP (Kg)	PCT (mm)	N (10 ⁹ cél./L)	L (10 ⁹ cél./L)	Hb (g/dL)	LDH (U/L)	RNL
PH (Kg)	-	0,781 p<0,001*	0,555 p<0,001*	0,613 p<0,001*	0,261 p=0,103	0,203 p=0,182	0,438 p=0,002*	0,154 p=0,308	-0,180 p=0,230	0,010 p=0,949	-0,150 p=0,368	0,204 p=0,175
PA (Kg)		-	0,800 p<0,001*	0,603 p<0,001*	0,539 p<0,001*	0,325 p=0,029*	0,637 p<0,001*	0,026 p=0,862	0,055 p=0,716	0,221 p=0,139	-0,046 p=0,783	-0,040 p=0,794
IMC (Kg/m ²)			-	0,314 p=0,048*	0,796 p<0,001*	0,048 p=0,754	0,741 p<0,001*	0,029 p=0,848	0,188 p=0,211	0,239 p=0,110	-0,117 p=0,484	-0,090 p=0,553
MME (Kg)				-	0,012 p=0,939	0,106 p=0,519	0,358 p=0,024*	0,036 p=0,826	-0,066 p=0,691	-0,009 p=0,959	-0,102 p=0,570	0,130 p=0,428
MG (Kg)					-	-0,320 p=0,047*	0,609 p<0,001*	0,027 p=0,873	0,292 p=0,071	0,197 p=0,230	0,031 p=0,864	-0,187 p=0,254
FPP (Kg)						-	0,032 p=0,836	-0,173 p=0,262	-0,138 p=0,372	0,393 p=0,008*	0,020 p=0,905	-0,141 p=0,361
PCT (mm)							-	0,215 p=0,156	0,040 p=0,793	0,192 p=0,206	0,40 p=0,811	-0,054 p=0,724
N (10 ⁹ cél./L)								-	-0,103 p=0,495	-0,366 p=0,012*	0,486 p=0,02*	0,768 p<0,001*
L (10 ⁹ cél./L)									-	0,072 p=0,634	-0,080 p=0,632	-0,629 p<0,001*
Hb (g/dL)										-	-0,066 p=0,693	-0,373 p=0,011*
LDH (U/L)											-	0,441 p=0,006*
RNL												-

Abreviaturas: PH: Peso Habitual; PA: Peso Atual; IMC: Índice de Massa Corporal; MME: Massa Muscular Esquelética; MG: Massa Gorda; FPP: Força de Preensão Palmar; PCT: Prega Cutânea Tricipital; N: Neutrófilos; L: Linfócitos; Hb: Hemoglobina; LDH: Lactato Desidrogenase; RNL: Razão Neutrófilos/Linfócitos.

^a Valores expressos em ρ de Spearman e valor de p.

* Estatisticamente significativo.

Na Tabela 21 estão apresentadas as correlações bivariadas não paramétricas das variáveis estudadas em T0 para a amostra que teve as 2 observações (n=33).

Tabela 21 - Correlações bivariadas não paramétricas entre as variáveis em T0 (n = 33).^a

	PH (Kg)	PA (Kg)	IMC (Kg/m ²)	MME (Kg)	MG (Kg)	DP (Kg)	PCT (mm)	N (10 ⁹ cél./L)	L (10 ⁹ cél./L)	Hb (g/dL)	LDH (U/L)	RNL
PH (Kg)	-	0,818 p<0,001*	0,565 p=0,001*	0,706 p<0,001*	0,199 p=0,301	0,276 p=0,127	0,326 p=0,064	-0,048 p=0,789	-0,181 p=0,312	0,161 p=0,370	-0,208 p=0,271	0,059 p=0,746
PA (Kg)		-	0,745 p<0,001*	0,483 p=0,008*	0,508 p=0,005*	0,270 p=0,135	0,539 p=0,001*	-0,059 p=0,744	0,087 p=0,632	0,275 p=0,122	-0,065 p=0,731	-0,139 p=0,441
IMC (Kg/m ²)			-	0,198 p=0,304	0,794 p<0,001*	-0,032 p=0,864	0,657 p<0,001*	-0,014 p=0,940	0,263 p=0,140	0,311 p=0,079	-0,046 p=0,809	10,217 p=0,225
MME (Kg)				-	-0,050 p=0,796	0,563 p=0,002*	0,012 p=0,952	0,208 p=0,278	0,507 p=0,005*	-0,164 p=0,395	-0,273 p=0,178	-0,085 p=0,662
MG (Kg)					-	-0,370 p=0,052	0,556 p=0,002*	0,082 p=0,671	0,464 p=0,011*	0,226 p=0,239	0,123 p=0,550	-0,293 p=0,123
DP (Kg)						-	0,036 p=0,845	-0,167 p=0,361	-0,279 p=0,122	0,346 p=0,053	0,021 p=0,912	0,047 p=0,797
PCT (mm)							-	-0,010 p=0,955	0,379 p=0,030*	0,214 p=0,231	0,024 p=0,902	-0,285 p=0,108
N (10 ⁹ cél./L)								-	-0,009 p=0,962	-0,319 p=0,071	0,511 p=0,004*	0,677 p<0,001*
L (10 ⁹ cél./L)									-	0,222 p=0,214	-0,110 p=0,565	-0,677 p<0,001*
Hb (g/dL)										-	0,037 p=0,847	-0,404 p=0,020*
LDH (U/L)											-	0,477 p=0,008*
RNL												-

Abreviaturas - PH: Peso Habitual; PA: Peso Atual; IMC: Índice de Massa Corporal; MME: Massa Muscular Esquelética; MG: Massa Gorda; FPP: Força de Preensão Palmar; PCT: Prega Cutânea Tricipital; N: Neutrófilos; L: Linfócitos; Hb: Hemoglobina; LDH: Lactato desidrogenase.

^a Valores expressos em ρ de Spearman e valor de p.

* Estatisticamente significativo.

Relativamente às comparações entre a amostra total em T0 (n=47) e à amostra em T0 que prosseguiu o seguimento em T1 (n=33), todas as correlações que mantiveram a significância estatística, permaneceram com o mesmo sentido da correlação.

As correlações que perderam significância estatística foram:

- Peso atual e força de preensão palmar ($\rho=0,270$; $p=0,135$);
- Massa gorda e força de preensão palmar ($\rho=-0,370$; $p=0,052$) – perto do limiar de significância estatística;
- Hemoglobina e força de preensão palmar ($\rho=0,346$; $p=0,053$) - perto do limiar de significância estatística;
- IMC e massa muscular esquelética ($\rho=0,198$; $p=0,304$);
- Prega cutânea tricipital e massa muscular esquelética ($\rho=0,012$; $p=0,952$).

Constata-se que em todas as correlações que perderam significância estatística, coincidem as variáveis força de preensão palmar e massa muscular esquelética.

No que respeita às correlações que passaram a ter significância estatística, todas com associações positivas, salientam-se:

- Massa muscular esquelética e força de preensão palmar ($p=0,563$; $p=0,002$);
- Massa muscular esquelética e nível sérico de linfócitos ($p=0,507$; $p=0,005$);
- Massa gorda e nível sérico de linfócitos ($p=0,464$; $p=0,011$);
- Prega cutânea tricipital e nível sérico de linfócitos ($p=0,379$; $p=0,030$).

Realça-se que três das variáveis em que as correlações deixaram de ter significância estatística na amostra de 33 doentes (massa muscular esquelética, massa gorda e prega cutânea tricipital), passaram a ter com outras duas variáveis (força de preensão palmar e nível sérico de linfócitos).

Correlações dos parâmetros analíticos e nutricionais em T1 (n=33)

Estão apresentadas na Tabela 22 as correlações bivariadas não paramétricas das variáveis estudadas em T1 para a amostra que teve as 2 observações.

Constata-se que foram encontradas as seguintes correlações estatisticamente significativas:

- Peso atual e linfócitos ($p=0,467$; $p=0,008$);
- IMC e linfócitos ($p=0,465$; $p=0,008$);
- Massa gorda e linfócitos ($p=0,433$; $p=0,044$);
- Força de preensão palmar e neutrófilos ($p=-0,394$; $p=0,046$);
- RNL e peso atual ($p=-0,361$; $p=0,046$);
- RNL e hemoglobina ($p=-0,516$; $p=0,003$);
- RNL e lactato desidrogenase ($p=0,426$; $p=0,021$).

Tabela 22 - Correlações bivariadas não paramétricas entre as variáveis em T1 (n = 33).^a

	PA (Kg)	IMC (Kg/m ²)	MME (Kg)	MG (Kg)	FPP (Kg)	PCT (mm)	N (10 ⁹ cél./L)	L (10 ⁹ cél./L)	Hb (g/dL)	LDH (U/L)	RNL
PA (Kg)	-	0,826 p<0,001*	0,694 p<0,001*	0,442 p=0,039*	-0,004 p=0,986	0,371 p=0,048*	-0,075 p=0,688	0,467 p=0,008*	0,441 p=0,013*	-0,205 p=0,285	-0,361 p=0,046*
IMC (Kg/m ²)		-	0,403 p=0,056	0,747 p<0,001*	-0,086 p=0,670	0,473 p=0,010*	0,121 p=0,517	0,465 p=0,008*	0,246 p=0,183	-0,115 p=0,551	-0,245 p=0,184
MME (Kg)			-	0,146 p=0,518	0,311 p=0,182	0,437 p=0,042*	-0,012 p=0,957	0,355 p=0,097	0,161 p=0,463	-0,049 p=0,834	-0,210 p=0,336
MG (Kg)				-	-0,300 p=0,198	0,578 p=0,005*	0,185 p=0,411	0,433 p=0,044*	0,030 p=0,895	-0,172 p=0,468	-0,049 p=0,828
FPP (Kg)					-	-0,062 p=0,759	-0,394 p=0,046*	-0,216 p=0,290	-0,013 p=0,950	-0,223 p=0,296	-0,226 p=0,267
PCT (mm)						-	-0,072 p=0,716	0,089 p=0,651	0,008 p=0,969	0,102 p=0,620	-0,111 p=0,574
N (10 ⁹ cél./L)							-	0,012 p=0,948	-0,209 p=0,258	0,400 p=0,031*	0,698 p<0,001*
L (10 ⁹ cél./L)								-	0,619 p<0,001*	-0,070 p=0,717	-0,646 p<0,001*
Hb (g/dL)									-	-0,154 p=0,424	-0,516 p=0,003*
LDH (U/L)										-	0,426 p=0,021*
RNL											-

Abreviaturas - PH: Peso Habitual; PA: Peso Atual; IMC: Índice de Massa Corporal; MME: Massa Muscular Esquelética; MG: Massa Gorda; FPP: Força de Preensão Palmar; PCT: Prega Cutânea Tricipital; N: Neutrófilos; L: Linfócitos; Hb: Hemoglobina; LDH: Lactato desidrogenase.

^a Valores expressos em ρ de Spearman e Valor de p.

* Estatisticamente significativo.

No que concerne às correlações com significância estatística para a amostra que prosseguiu no estudo (n=33), as correlações que se mantiveram de T0 para T1 continuaram com o mesmo sentido da correlação:

- Massa gorda e nível sérico de linfócitos: T0 ($p=0,464$; $p=0,011$) e T1 ($p=0,433$; $p=0,044$);
- RNL e nível sérico de lactato desidrogenase T0 ($p=0,477$; $p=0,008$) e T1 ($p=0,426$; $p=0,021$);
- RNL e nível sérico de hemoglobina T0 ($p=-0,404$; $p=0,020$) e T1 ($p=-0,516$; $p=0,003$).

Observaram-se mais correlações em T1 do que em T0. Relativamente às associações que se observavam em T0 e se deixaram de verificar em T1, incluem as correlações entre:

- Massa Muscular esquelética e força de preensão palmar ($p=0,311$; $p=0,182$);
- Massa Muscular esquelética e nível sérico de linfócitos ($p=0,355$; $p=0,097$);
- Prega cutânea tricipital e nível sérico de linfócitos ($p=0,089$; $p=0,651$).

Todas as variáveis com perdas de correlação de T0 para T1 passaram a ter correlações com outras variáveis em T1.

Quanto às associações que se verificaram em T1, mas não em T0, assinalam-se as correlações positivas:

- Peso atual e nível sérico de linfócitos ($p=0,467$; $p=0,008$);
- Peso atual e nível sérico de hemoglobina ($p=0,441$; $p=0,013$);
- IMC e nível sérico de linfócitos ($p=0,465$; $p=0,008$);
- Nível sérico de hemoglobina e de linfócitos ($p=0,619$; $p<0,001$);
- Massa Muscular esquelética e prega cutânea tricipital ($p=0,437$; $p=0,042$).

E as seguintes correlações negativas:

- Peso atual e RNL ($p=-0,361$; $p=0,046$);
- Força de preensão palmar e nível sérico de neutrófilos ($p=-0,394$; $p=0,046$).

Correlações entre as variações dos parâmetros analíticos e as variações dos parâmetros nutricionais entre T0 e T1 (n=33)

Para avaliar a existência de correlações entre as variações (T1–T0), foram efetuadas correlações bivariadas não paramétricas entre as mesmas. Pode verificar-se na Tabela 23 que além das correlações expectáveis, relacionadas com os parâmetros que constituem a RNL, foram encontradas correlações entre a prega cutânea tricipital e a RNL ($p=0,378$; $p=0,048$) e entre os neutrófilos e a lactato desidrogenase ($p=0,516$; $p=0,007$).

Tabela 23 - Correlações bivariadas não paramétricas entre as variáveis de diferença (T1-T0).^a

	Variação de											
	PT1 (Kg)	PT0 (Kg)	IMC (Kg/m ²)	MME (Kg)	MG (Kg)	DP (Kg)	PCT (mm)	N (10 ⁹ cél./L)	L (10 ⁹ cél./L)	Hb (g/dL)	LDH (U/L)	RNL
PT1 (Kg)	-	0,030 p=0,883	0,993 p<0,001*	0,323 p=0,143	0,586 p=0,005*	-0,037 p=0,857	0,312 p=0,099	0,293 p=0,110	0,202 p=0,276	0,242 p=0,190	-0,098 p=0,633	-0,038 p=0,840
PT0 (Kg)		-	0,532 p=0,001*	0,092 p=0,684	0,158 p=0,493	-0,030 p=0,883	0,013 p=0,948	-0,007 p=0,968	-0,087 p=0,641	0,168 p=0,367	-0,063 p=0,760	-0,146 p=0,433
IMC (Kg/m²)			-	0,294 p=0,184	0,588 p=0,005*	-0,048 p=0,816	0,299 p=0,115	0,294 p=0,108	0,198 p=0,285	0,247 p=0,180	-0,140 p=0,497	-0,060 p=0,748
MME (Kg)				-	-0,499 p=0,021*	0,508 p=0,022*	0,194 p=0,401	0,176 p=0,433	0,169 p=0,451	-0,321 p=0,145	0,490 p=0,46	0,045 p=0,844
MG (Kg)					-	-0,197 p=0,405	0,118 p=0,610	-0,169 p=0,464	-0,136 p=0,556	0,245 p=0,284	-0,297 p=0,263	-0,194 p=0,401
DP (Kg)						-	-0,023 p=0,913	-0,295 p=0,143	-0,126 p=0,539	-0,355 p=0,075	-0,158 p=0,482	-0,174 p=0,394
PCT (mm)							-	0,117 p=0,555	-0,100 p=0,614	-0,073 p=0,713	-0,011 p=0,961	0,378 p=0,048*
N (10⁹ cél./L)								-	0,268 p=0,145	0,017 p=0,930	0,516 p=0,007*	0,572 p=0,001*
L (10⁹ cél./L)									-	0,302 p=0,098	0,325 p=0,105	-0,337 p=0,064
Hb (g/dL)										-	0,078 p=0,706	-0,063 p=0,736
LDH (U/L)											-	0,360 p=0,070
RNL												-

Abreviaturas – PT1: Diferença (Peso T1 – Peso T0); PT0: Diferença (Peso T0 – Peso Habitual); IMC: Diferença (IMC T1 - IMC T0); MME: Diferença (Massa Muscular Esquelética T1 – Massa Muscular Esquelética T0); MG: Diferença (Massa Gorda T1 - Massa Gorda T0); DP: Diferença (Dinamometria de Preensão T1 - Dinamometria de Preensão T0); PCT: Diferença (Prega Cutânea Tricipital T1 - Prega Cutânea Tricipital T0); N: Diferença (Neutrófilos T1 - Neutrófilos T0); L: Diferença (Linfócitos T1 - Linfócitos T0); Hb: Diferença (Hemoglobina T1 - Hemoglobina T0); LDH: Diferença (Lactato Desidrogenase T1 - Lactato Desidrogenase T0); RNL: Diferença (Razão Neutrófilos-Linfócitos T1 - Razão Neutrófilos-Linfócitos T0).

Efetuada comparações com os resultados com significância estatística anteriores, pode constatar-se que houve parâmetros que não tinham tido anteriormente correlações estatisticamente significativas e passaram a ter, tais como:

- Diferença entre a massa muscular esquelética em T1 e T0 e a diferença entre massa gorda em T1 e T0 (p=-0,499; p=0,021);
- Diferença entre prega cutânea tricipital em T1 e T0 e a diferença entre a RNL em T1 e T0 (p=0,378; p=0,048).

5.5 –Modelação da associação entre as variáveis demográficas e clínicas e a relação neutrófilos-linfócitos

Modelação da RNL, considerando o valor de RNL

Com o objetivo de compreender a melhor estimativa da RNL, procedeu-se à construção de modelos de Regressão Linear Simples da RNL em T0, em T1, e da variação da RNL entre T0 e T1, e obtiveram-se as sumarizações representadas nas tabelas seguintes.

Associação entre as variáveis demográficas e clínicas e a RNL em T0

Em T0 (Tabela 24) as únicas variáveis independentes que permaneceram no modelo foram a *Idade*, a *Perda Ponderal* e o nível sérico de *Hemoglobina*. A verificação dos pressupostos do modelo está apresentada no Apêndice F.

Tabela 24 - Modelos univariados e multifatorial do valor de RNL em T0 (n=47).

Variáveis	Univariado			Critérios de entrada	Multifatorial (n = 38)	
	Beta	R ² ; R ² Ajustado (%)	Valor de p	p<0,2	Beta	Valor de p
Sociodemográficas						
Idade, em anos	0,262	6,9; 4,7	0,079	Sim	0,263	0,062*
Sexo, Masculino vs Feminino	-0,224	5,0; 2,9	0,134	Sim	0,021	0,889
Antropométricas						
IMC, Eutrofia e Excesso de Peso vs Magreza	-0,213	4,5; 2,4	0,156	Sim	-0,060	0,692
Perda Ponderal, Sem Perda e Com Perda <10% vs Com Perda ≥10%	0,450	20,2; 18,4	0,002	Sim	0,392	0,008*
Prega Cutânea Tricipital, em mm	-0,176	3,1; 0,8	0,249	Não		
Bioimpedância						
Massa Muscular Esquelética, Normal, Elevada e Muito Elevada vs Reduzida	-0,128	1,6; -	0,438	Não		
Massa Gorda, Normal, Elevada e Muito Elevada vs Reduzida	-0,253	6,4; 3,9	0,121	Sim	-0,045	0,766
Dinamometria de Preensão						
Força de Preensão Palmar, em Kg	-0,208	4,3; 2,1	0,175	Sim	-0,067	0,648
Analíticas						
Hemoglobina, em g/dL	-0,371	13,8; 11,8	0,011	Sim	-0,338	0,020*
Lactato Desidrogenase, em U/L	0,208	4,3; 1,7	0,209	Não		
Avaliação Subjetiva Global						
PG-SGA, Bem Nutrido vs Suspeita de Desnutrição e Desnutrição Severa	0,476	22,6; 20,9	0,001	Sim	0,214	0,278
R ² ; R ² Ajustado Final (%)						38,6; 33,2

* Variáveis independentes que permanecem no modelo.

Pode concluir-se que as variáveis *Perda Ponderal* e *Hemoglobina* possuem, com elevada probabilidade, um efeito sobre a variável RNL em T0, sendo que a variável *Idade* apresentou associações no limiar da significância ($p < 0,1$), pelo que não se poderá excluir um efeito real no valor de RNL em estudos com amostras superiores.

Não obstante a consideração destas 3 variáveis, não podemos considerar que o modelo em que permanece a variável independente *Perda Ponderal* seja fortemente explicativo, podendo afirmar-se que uma ligeira parte da variabilidade total da RNL em T0 (38,6%) é explicada pelas variáveis *Perda Ponderal*, nível sérico de *Hemoglobina* e *Idade* presentes no modelo de Regressão Linear ajustado.

A equação do modelo ajustado é a seguinte (valores constam na Tabela 32 do apêndice F):

$$RNL_{T0} = 6,428 + 2,345 \times \text{Perda Ponderal}_{T0} - 0,617 \times \text{Hemoglobina}_{T0} + 0,069 \times \text{Idade}_{T0}$$

Associação entre as variáveis demográficas e clínicas e a RNL em T1

Em T1 (Tabela 25) a única variável independente que permaneceu no modelo foi a Massa Gorda. A verificação dos pressupostos dos modelos está apresentada no Apêndice G.

Tabela 25 - Modelos univariados e multifatorial do valor de RNL em T1 (n=33).

Variáveis	Univariado			Critérios de entrada	Multifatorial (n = 22)	
	Beta	R ² ; R ² Ajustado (%)	Valor de p	p<0,2	Beta	Valor de p
Sociodemográficas						
Idade, em anos	0,123	1,5; -	0,508	Não		
Sexo, Masculino vs Feminino	0,120	1,4; -	0,520	Não		
Antropométricas						
IMC, Magreza vs Eutrofia e Excesso de Peso	-0,268	7,2; 4,0	0,146	Sim	0,012	0,951
Varição Ponderal ≥1Kg, em Kg	0,402	16,2; 13,3	0,025	Sim	-0,123	0,515
Prega Cutânea Tricipital, Desnutrição e Risco de Desnutrição vs Eutrofia, Sobrepeso e Obesidade	-0,169	2,8; -	0,391	Não		
Bioimpedância						
Massa Muscular Esquelética, Reduzida vs Normal, Elevada e Muito Elevada	0,343	11,8; 7,4	0,118	Sim	0,251	0,181
Massa Gorda, Reduzida vs Normal, Elevada e Muito Elevada	-0,582	33,9; 30,6	0,004	Sim	-0,582	0,004*
Dinamometria de Preensão						
Força de Preensão Palmar, Reduzida vs Média e Elevada	0,236	5,6; 1,6	0,246	Não		
Analíticas						
Hemoglobina, em g/dL	-0,494	24,4; 21,8	0,005	Sim	-0,287	0,128
Lactato Desidrogenase, acima dos VR vs inferior e dentro dos VR	-0,092	0,8; -	0,636	Não		
Avaliação Subjetiva Global						
PG-SGA, Suspeita de Desnutrição e Desnutrição Severa vs Bem Nutrido	0,260	6,8; 3,3	0,172	Sim	0,059	0,777
R ² ; R ² Ajustado Final (%)						33,9; 30,6

* Variáveis independentes que permanecem no modelo.

Pode concluir-se que a variável Massa Gorda possui, com elevada probabilidade, um efeito sobre a variável RNL em T1, sendo que na análise univariada as variáveis *Hemoglobina* (p=0,005) e *Varição Ponderal ≥1Kg* (p=0,025), apresentaram significância estatística, que deixou de observar-se com o ajuste multifatorial.

Não obstante a consideração desta variável, não podemos considerar que o modelo em que permanece a variável independente *Massa Gorda* seja fortemente explicativo, podendo afirmar-se que uma ligeira parte da variabilidade total da RNL em T1 (33,9%) é explicada pela variável *Massa Gorda* presente no modelo de Regressão Linear ajustado.

A equação do modelo ajustado é a seguinte (valores constam na Tabela 36 do apêndice G):

$$\text{RNL}_{T1} = 7,715 - 5,088 \times \text{Massa Gorda}_{T1}$$

Influência das variações das Variáveis Independentes na variação da RNL entre T1 e T0

Com o objetivo de prever o resultado da variação da RNL entre T1 e T0 em função das variáveis independentes de variação, verificou-se através da regressão linear múltipla que a única variável independente que permaneceu no modelo foi a *Variação Ponderal* entre T1 e T0 (Tabela 26). A verificação dos pressupostos do modelo está apresentada no Apêndice H.

Tabela 26 – Modelos univariados e multifatorial da variação do valor de RNL de T0 para T1 (n=33).

Variáveis	Univariado			Critérios de entrada	Multifatorial (n = 30)	
	Beta	R ² ; R ² Ajustado (%)	Valor de p	p<0,2	Beta	Valor de p
Antropométricas						
Variação Ponderal (T0–Habitual), em Kg	-0,013	0,0; –	0,939	Não		
Variação Ponderal (T1–T0), em Kg	-0,355	12,6; 9,4	0,055	Sim	- 0,355	0,055*
Variação do IMC (T1–T0), em Kg/m ²	-0,245	6,0; 2,8	0,184	Sim	- 0,026	0,914
Bioimpedância						
Variação da Massa Muscular Esquelética (T1–T0), em Kg	0,084	0,7; –	0,717	Não		
Variação da Massa Gorda (T1–T0), em Kg	-0,146	2,1; –	0,528	Não		
Variação da Prega Cutânea Tricipital (T1–T0), em mm	0,171	1,8; –	0,384	Não		
Dinamometria de Preensão						
Variação da Força de Preensão Palmar (T1–T0), em Kg	-0,133	1,8; –	0,525	Não		
Análíticas						
Variação da Hemoglobina (T1–T0), em g/dL	-0,132	1,7; –	0,438	Não		
Variação da Lactato Desidrogenase (T1–T0), em U/L	0,182	3,3; –	0,337	Não		
R²; R² Ajustado Final (%)						12,6; 9,4

Pode concluir-se que a variável *Variação Ponderal* entre T0 e T1 possui, com elevada probabilidade, um efeito sobre a variável da *Variação da RNL* entre T0 e T1, sendo que na análise univariada a variável *Variação do IMC* entre T0 e T1, apresentou significância estatística, que deixou de observar-se com o ajuste multifatorial.

Não obstante a consideração desta variável, não podemos considerar que o modelo em que permanece a variável independente *Variação Ponderal* entre T0 e T1 seja fortemente explicativo, podendo afirmar-se que uma ligeira parte da variabilidade total da *Variação da*

RNL entre T0 e T1 (12,6%) é explicada pela variável *Variação Ponderal* entre T0 e T1 presente no modelo de Regressão Linear ajustado.

5.6– Métodos antropométricos, BIA e força de preensão palmar vs PG- SGA

Para responder ao segundo objetivo da investigação, que foi comparar a deteção de desnutrição a partir dos métodos individuais de avaliação da composição corporal, por BIA, por antropometria e por força de preensão palmar, com a ferramenta *gold-standard* de avaliação de estado nutricional em doentes oncológicos, o PG-SGA, procedeu-se à comparação da sensibilidade e da especificidade entre os vários métodos.

Na Tabela 27 apresentam-se os resultados da sensibilidade e da especificidade, dos vários métodos individuais em T0. Conclui-se que existe uma probabilidade elevada de concordância com a deteção de desnutrição do PG-SGA, se considerarmos as variáveis *Perda Ponderal* (sensibilidade de 82,3%) e *Força de Preensão Palmar* (sensibilidade de 88,2%). No respeitante à reduzida capacidade de deteção de desnutrição, pode constatar-se que a *Massa Gorda* apresentou um resultado nulo e o *IMC* e a *Prega Cutânea Tricipital* apresentaram uma sensibilidade muito baixa (11,8%).

Verificou-se que a deteção da probabilidade de ausência de desnutrição quando a mesma está ausente, foi elevada para o *IMC* (especificidade de 84,6%) e a *Massa Gorda* (especificidade de 81,8%). Relativamente à baixa especificidade, observou-se para a *Força de Preensão Palmar* (8,3%) e para a *Perda Ponderal* $\geq 10\%$ (30,8%).

Tabela 27 - Sensibilidade e especificidade dos vários métodos individuais em T0 (n=33).⁵¹

		PG-SGA			Sensibilidade % (IC)	Especificidade % (IC)
			Suspeita de desnutrição e desnutrição severa	Bem Nutrido		
IMC	Magreza	4	2	2	11,8 (1,46-36,4)	84,6 (54,6-98,1)
	Sem magreza	26	15	11		
			17	13		
Perda Ponderal ≥10%	Sim	23	14	9	82,3 (56,6-96,2)	30,8 (9,1-61,4)
	Não	7	3	4		
			17	13	43,8 (27,7-84,3)	54,5 (23,4-83,3)
Massa Muscular Esquelética	Reduzida	12	7	5		
	Não reduzida	15	9	6		
			16	11	0	81,8 (48,2-97,7)
Massa Gorda	Reduzida	2	0	2		
	Não reduzida	25	16	9		
			16	11	88,2 (63,6-98,5)	8,3 (0,2-38,5)
Força de Preensão Palmar	Reduzida	26	15	11		
	Não reduzida	3	2	1		
			17	12	11,8 (1,5-36,4)	69,2 (38,6-90,1)
Prega Cutânea Tricipital	Desnutrição	6	2	4		
	Sem desnutrição	24	15	9		
			17	13		

Na Tabela 28 apresentam-se os resultados da sensibilidade e da especificidade, dos vários métodos individuais em T1. Conclui-se que existe uma probabilidade elevada de concordância com a deteção de desnutrição do PG-SGA, se considerarmos a variável *Perda Ponderal* ≥10% (sensibilidade de 100,0%). As variáveis *IMC*, *Massa Muscular Esquelética* e *Prega Cutânea Tricipital* apresentaram uma baixa sensibilidade (11,8%, 21,4% e 17,6%, respetivamente). No respeitante à sensibilidade da *Massa Gorda*, pode constatar-se que apresentou um resultado nulo.

Verificou-se também que a deteção da probabilidade de ausência de desnutrição quando a mesma está ausente, foi elevada para o *IMC* (especificidade de 84,6%) e para a *Massa Muscular Esquelética*, *Massa Gorda* e *Prega Cutânea Tricipital* (especificidade de 75,0%). No entanto foi menor para a *Força de Preensão Palmar* (especificidade de 63,6%). A especificidade menor foi encontrada para a *Perda Ponderal* ≥10% (15,4%).

Tabela 28 – Sensibilidade e especificidade dos vários métodos individuais em T1 (n=33).⁵¹

PG-SGA						
			Suspeita de desnutrição e desnutrição severa	Bem Nutrido	Sensibilidade % (IC)	Especificidade % (IC)
IMC	Magreza	4	2	2	11,8 (1,5-36,4)	84,6 (54,6-98,1)
	Sem magreza	26	15	11		
			17	13		
Perda Ponderal ≥10%	Sim	28	17	11	100,0 (80,5-100)	15,4 (1,9-45,5)
	Não	2	0	2		
			17	13		
Massa Muscular Esquelética	Reduzida	5	3	2	21,4 (4,7-50,8)	75,0 (34,9-96,8)
	Não reduzida	17	11	6		
			14	8		
Massa Gorda	Reduzida	2	0	2	0	75,0 (34,9-96,8)
	Não reduzida	20	14	6		
			14	8		
Força de Preensão Palmar	Reduzida	13	9	4	56,3 (29,9-80,3)	63,6 (30,8-89,1)
	Não reduzida	14	7	7		
			16	11		
Prega Cutânea Tricipital	Desnutrição	6	3	3	17,6 (3,8-43,3)	75,0 (42,8-94,5)
	Sem desnutrição	23	14	9		
			17	12		

Efetuada as comparações entre os resultados de T0 e de T1, pode constatar-se que o parâmetro *Perda Ponderal* ≥10% apresentou a máxima sensibilidade em T1 (100%) e igualmente uma sensibilidade elevada em T0 (82,3%). Relativamente à *Massa Gorda*, a sensibilidade nula foi verificada em T0 e em T1. No que concerne à *Massa Muscular Esquelética*, a sensibilidade foi baixa em T0 (43,8%) e em T1 ainda se tornou mais reduzida (21,4%). Na *Força de Preensão Palmar* verificou-se uma sensibilidade elevada em T0 (88,2%), que reduziu para T1 (56,3%). O *IMC* e a *Prega Cutânea Tricipital* apresentaram uma baixa sensibilidade em T0 e em T1 (11,8% para o *IMC* e a *Prega Cutânea Tricipital* em T0 e em T1, e 17,6% para a *Prega Cutânea Tricipital* em T1).

Comparando os resultados da especificidade entre T0 e T1, o *IMC* manteve a mesma especificidade (84,6%) e a *Massa Gorda* apresentou uma redução ligeira (81,8% em T0 e 75,0% em T1). Relativamente à *Massa Muscular Esquelética*, *Prega Cutânea Tricipital* e *Força de Preensão Palmar*, a especificidade aumentou para T1, com uma maior intensidade para a *Força de Preensão Palmar* que em T0 foi muito reduzida (8,3% em T0 e 63,6% em T1). A especificidade da *Perda Ponderal* ≥10% foi reduzida em T0 e em T1, embora em T1 tenha sido ainda menor (30,8% em T0 e 15,4% em T1). Nenhum dos parâmetros individuais apresentou em simultâneo, em T0 e em T1, uma sensibilidade e especificidade elevadas.

Discussão

Capítulo 6 - Discussão

O objetivo principal deste estudo foi a deteção da possível influência do estado nutricional na RNL no primeiro dia do primeiro ciclo de QT (T0) e às 12-19 semanas após o início de QT (T1).

Para responder a esta questão de investigação, os investigadores procuraram centrar-se nas variáveis que influenciam a composição corporal, tendo em conta todos os desafios para o controlo de *viés*, confundimento e a heterogeneidade dos resultados encontrados.

6. 1 - Fatores associados com a desnutrição

Diversos estudos longitudinais demonstraram que o prognóstico em doentes oncológicos com perda ponderal, é pior que em doentes com peso estável.⁵² Na população oncológica, a desnutrição é mais comum no sistema gastrointestinal, na cabeça, no pescoço e no pulmão, associando-se a um mau prognóstico.¹¹ Neste estudo, na amostra total em T0 (n = 47) houve uma quantidade considerável de doentes com desnutrição moderada ou suspeita de desnutrição (n=21; 44,7%). A classificação de desnutrição severa foi verificada numa menor percentagem de doentes (n=3; 6,4%). Relativamente à amostra observada unicamente em T0 (n = 14; 29,8%), verificou-se a partir da classificação do PG-SGA que 17,0% (n=8) dos doentes apresentaram suspeita de desnutrição. Contrariamente, na amostra com 2 observações, 63,3% (n=19) apresentaram um bom estado nutricional em T0, e 46,7% (n=14) manteve-se na categoria de bom estado nutricional em T1. Foram encontrados resultados que não vão de encontro a estudos realizados, relativamente ao sistema digestivo alto e ao sistema respiratório, uma vez que apenas 1 doente (3,3%) com localização do tumor primário em cada um destes sistemas, apresentou perda ponderal entre T0 e T1. Dos 14 doentes que não prosseguiram no estudo, 11 (78,6%) tinham a localização do tumor primário na cabeça, pescoço e sistema digestivo (alto, médio e baixo).

A perda ponderal e a hipoalbuminémia estão associadas ao aumento da toxicidade da QT. Em diversos estudos, o azoto corporal total foi o preditor mais poderoso de neutropenia após QT, em doentes com neoplasia da mama.⁵²

A etiologia da desnutrição é multifatorial, estando associada a disfunções gastrointestinais, causadas pelos mecanismos inerentes ao processo tumoral, como obstrução, alterações metabólicas e funcionais e terapias antineoplásicas.¹¹ Neste estudo não se encontrou uma associação significativa entre a localização do tumor e a perda ponderal entre T0 e T1 (p=0,728). Os tumores da cabeça e do pescoço podem causar disfagia e odinofagia, o que

condiciona a ingestão alimentar. No momento do diagnóstico, habitualmente mais de metade destes doentes apresenta desnutrição por perda ponderal involuntária.⁵³

Existem várias condições que afetam a medição por BIA, entre as quais, a ingestão de alimentos e/ou bebidas nas 2 a 4 horas que precedem a medição. A ingestão pode diminuir a impedância em 4 a 15°, embora represente um erro inferior a 3%.²⁰ A avaliação destes doentes foi realizada durante o período de tratamento no Hospital de Dia de Oncologia do HSM, e por vezes não foi possível controlar este fator, em virtude dos doentes não terem recebido aviso prévio da avaliação, e de por vezes ter sido fornecida uma merenda previamente à avaliação da composição corporal.

O processo tumoral induz alterações no metabolismo lipídico. Existe uma redução na síntese da lipase e um aumento da lipólise como consequência da mobilização e oxidação lipídica. A oxidação dos ácidos gordos não cessa com a administração de glicose, o que contribui para o incremento do metabolismo basal. Na caquexia oncológica pode atribuir-se o aumento da mobilização lipídica a um fator catabólico tumoral, designado de fator mobilizador de lípidos, que atua diretamente no tecido adiposo com a libertação de ácidos gordos livres e glicerol.^{12,11}

Alterações no perfil plasmático de aminoácidos são outro aspeto importante. Diversos estudos demonstraram uma redução na concentração plasmática de aminoácidos gluconeogénicos em doentes com cancro, sustentada por um aumento da neoglucogénese hepática. Em oposição, os aminoácidos de cadeia ramificada que são rapidamente consumidos no processo de desnutrição, apresentaram níveis fisiológicos. Durante o processo de fome, a utilização da glicose pelo cérebro é substituída por corpos cetónicos, conduzindo à diminuição da glicogénese dos aminoácidos pelo fígado e preservação da massa muscular. No entanto, na caquexia oncológica os aminoácidos não são poupados e há depleção de massa magra. Pensa-se que esta característica seja responsável pela redução da SG em doentes com caquexia oncológica. Demonstrou-se que a depleção de massa muscular esquelética está correlacionada com a presença de um fator indutor de proteólise, que induz a degradação proteica e inibe a síntese proteica na massa muscular esquelética isolada. A própria terapêutica com glucocorticoides estimula a caquexia muscular em várias condições catabólicas e conduz a uma resistência à insulina.^{11,52} Na avaliação clínica da caquexia, a perda de massa magra deve ser diferenciada da perda ponderal.¹¹

6. 2 - O estado nutricional como fator de prognóstico

Antoun *et al.* centraram-se na composição corporal como um potencial determinante da toxicidade em resposta aos agentes antineoplásicos habitualmente utilizados. O objetivo foi testar a relação entre o IMC, a massa muscular e a presença de toxicidade limitante da dose, definida como toxicidade que conduz a uma redução da dose ou ao término do tratamento. Os tecidos, adiposo regional (visceral e subcutâneo) e o tecido muscular, foram avaliados em imagens de tomografia axial computadorizada, com o propósito de diagnóstico e de acompanhamento. Concluíram que um reduzido IMC e/ou tecido muscular estavam associados a uma elevada incidência de toxicidade, que conduziu a uma redução da dose ou à interrupção do tratamento.^{52,54}

Num estudo de coorte prospetivo com 207 doentes com tumores avançados do pulmão e gastrointestinais, os investigadores concluíram que a força de preensão manual demonstrou prever sobrevivência e está associada à composição corporal.¹⁷ Concretamente neste estudo pode verificar-se que de T0 para T1 houve uma redução generalizada da mediana do IMC, embora ligeira, e da prega cutânea tricipital nas classes de eutrofia e de pré- obesidade/obesidade. Porém, na força de preensão palmar existiu um acréscimo generalizado nas várias classes, com maior ênfase na classe de magreza e de eutrofia e menor na classe de pré-obesidade/obesidade. Sendo a força de preensão palmar um importante indicador da força muscular geral, verificou-se concomitantemente um incremento da massa muscular esquelética nas classes de magreza e de pré-obesidade/obesidade. Estes resultados sustentam a efetividade da QT. Embora reduzida, uma limitação deste estudo foi a impossibilidade em 3 doentes (6,4%), de medição da prega cutânea tricipital e da força de preensão palmar no membro superior não dominante, devido à presença de cateter. No entanto, apenas 1 dos doentes (2,1%) foi avaliado em T0 e em T1. Esta condição causou um *viés* nestas 2 variáveis, ligeiro por ter ocorrido apenas num doente, embora tenha originado uma maior variabilidade de resultados entre os grupos.

A partir da análise de um conjunto de dados populacionais de doentes oncológicos Europeus e Canadianos (n = 8160), com observação prospetiva até à morte e registo do IMC e da perda ponderal, concluiu-se, através de uma análise multivariada (ajustada para a idade, sexo, localização do tumor, estadio e PS), que os doentes com uma maior SG, categoria de menor risco, corresponderam aos que tinham um IMC elevado e um peso estável. Em contrapartida, na categoria de maior risco ficaram os doentes com um IMC inicial baixo e uma perda ponderal elevada. Em doentes obesos com tumores sólidos avançados, a sarcopénia e simultaneamente a sarcopénia com perda ponderal associaram-se a pior prognóstico.⁵⁵

Num estudo realizado em Alberta, Canadá, em doentes com tumores do pulmão e gastrointestinais (n = 1473), foram efetuadas avaliações do tecido muscular por tomografia axial computadorizada e concluíram que a depleção muscular, independentemente do peso corporal total, prediz a sobrevida de doentes com cancro.⁵⁶ A massa isenta de gordura representa o volume de distribuição de muitos quimioterápicos citotóxicos.⁵² Num estudo prospetivo com doentes com neoplasia do cólon, tratados com *5-Fluorouracil* e *Leucovorina*, demonstraram que as mulheres que tinham uma baixa proporção de massa muscular esquelética relativamente à sua superfície corporal, tinham uma incidência mais alta de toxicidade limitante da dose.⁵⁷ Na amostra observada em T0 e em T1, a variação da mediana da massa muscular esquelética na classe de eutrofia, embora bastante ligeira, foi negativa. No entanto, em T1 foram avaliados menos 11 doentes por BIA.

Relativamente à massa gorda, a única variação negativa da mediana para T1 ocorreu na classe de pré-obesidade/obesidade. Relativamente às variações individuais, na grande maioria dos doentes houve uma diminuição da massa gorda (n=15;71,5%).

Numa revisão sistemática de 26 estudos respeitante à relação entre o estado nutricional e a qualidade de vida, concluíram que o estado nutricional foi um preditor independente de qualidade de vida em mais de 90% dos doentes.⁵² Num estudo com 189 doentes oncológicos, constatou-se que a desnutrição é um fator de risco independente de doença para a redução da força muscular e do ECOG PS em doentes oncológicos.⁵⁸ Entre 4 a 23% dos doentes com tumores metastáticos morrem devido a caquexia. Por esta razão, a manutenção do peso corporal é utilizada como parâmetro no conceito de benefício clínico.⁵²

6. 3 - A relação entre o sistema imunitário e o estado nutricional

Os leucócitos formam os principais componentes celulares da imunidade e inflamação, existindo como múltiplos subconjuntos definidos por perfis fenotípicos e funcionais distintos. Os neutrófilos são células diferenciadas de curta duração com funções pró e anti-inflamatórias, sendo a primeira linha de defesa do hospedeiro contra elementos patogénicos. Por seu lado, os linfócitos são os principais componentes da imunidade adaptativa.⁵⁹ Neste estudo foram encontradas correlações em T0 entre o nível de linfócitos e a massa muscular esquelética, a massa gorda e a prega cutânea tricipital, e entre a RNL e a hemoglobina e a lactato desidrogenase. Também em T1 foram encontradas correlações entre o nível de linfócitos e o peso atual, o IMC e a massa gorda, e entre o nível de neutrófilos e a força de prensão palmar

e entre a RNL e o peso atual, o nível de hemoglobina e a lactato desidrogenase. Através da confirmação de associação entre as variáveis relativas à composição corporal e à RNL, encontrou-se associação com o PG-SGA em T1, a perda ponderal $\geq 10\%$ e a massa muscular esquelética em T0 e a massa gorda em T0 e T1.

Na avaliação da composição corporal por BIA em T0 houve 4 *missings*, e em T1 houve 11 *missings*. Uma amostra sem *missings* para algumas variáveis cruciais, como as da BIA, teria permitido obter resultados mais significativos em T1. Considera-se que possivelmente com uma amostra de maiores dimensões e com uma maior variabilidade dos dados se obteriam resultados mais significativos. Provavelmente o facto de se ter considerado o valor de corte de 4 para todos os tipos de localização do tumor primário, condicionou de alguma forma os resultados. Se existisse um consenso quanto aos valores de corte para cada localização de tumor e tivessem sido definidos desta forma, os resultados poderiam ter sido estatisticamente mais significativos.

Com a aplicação de análise de sobrevivência (Teste de *Kaplan-Meier* e Regressão de *Cox* para determinação dos *Hazard Ratio*) poder-se-ia eventualmente conseguir explicar o modelo de uma forma mais robusta.

Procedeu-se à Regressão Linear Simples, e consoante a significância estatística de cada variável, obteve-se o modelo de Regressão Linear Múltipla. As variáveis com correlações e associações mais fortes foram as que conduziram a um modelo que foi melhor preditor da variável dependente, e concluiu-se que em T0 as variáveis *Perda Ponderal*, o nível sérico de *Hemoglobina* e a *Idade*, e em T1 a variável *Massa Gorda*, são importantes para a predição da RNL. No que respeita à influência das variáveis independentes na RNL, estes resultados vêm reforçar tanto a importância da avaliação do estado nutricional com a ferramenta PG- SGA, como a avaliação da composição corporal por BIA para um seguimento nutricional mais eficaz e uma adaptação do plano dietoterapêutico consoante os resultados observados.

6.4 - Comparação dos métodos de avaliação da composição corporal

Em resposta ao segundo objetivo da investigação, que foi comparar os métodos de avaliação da composição corporal (BIA, antropometria e força de preensão palmar) e a ferramenta *gold-standard* de avaliação de estado nutricional, o PG-SGA, comparou-se a sensibilidade e a especificidade dos vários métodos para avaliar o desempenho de classificação da desnutrição. Uma ferramenta de triagem para a identificação precoce do estado nutricional é sempre uma vantagem, permitindo que as dificuldades alimentares sejam ultrapassadas com o aconselhamento nutricional direcionado. Estas ferramentas devem ter um equilíbrio adequado entre a sensibilidade e a especificidade. A prevalência de desnutrição em doentes oncológicos está situada entre 40% e 80%, estando intimamente ligada ao método de avaliação ou triagem e ao estado clínico. A ESPEN identificou desnutrição em 34% de doentes oncológicos internados. O conteúdo de uma ferramenta de triagem nutricional é crucial para garantir que os doentes são corretamente identificados de acordo com o seu estado nutricional. A perda ponderal recente tem sido identificada como o indicador isolado mais importante do estado nutricional.⁸ Comparativamente ao PG-SGA, o método individual que apresentou uma sensibilidade elevada em T0 e em T1 foi a *Perda Ponderal* $\geq 10\%$. Os métodos individuais com uma especificidade elevada em T0 e em T1 foram o *Índice de Massa Corporal* e a *Massa Gorda*. Feita as análises de comparação entre os resultados dos vários testes e a ferramenta PG-SGA, entende-se que é a ferramenta mais recomendada na avaliação do estado nutricional, sendo o seu resultado a referência para a tomada de decisões. Parâmetros antropométricos simples, como o peso, podem subestimar as taxas de desnutrição. Em situações de fase aguda, podem existir alterações na distribuição corporal da água, devido a ascite, edema e desidratação. Em casos extremos, o peso corporal pode inclusivamente ser influenciado pela massa tumoral. Estes fatores tornam o peso por si só um indicador de desnutrição menos confiável.⁸ Corroborando este facto, pode concluir-se que a avaliação do estado nutricional por PG-SGA é o método mais preciso.

Esperamos que este estudo contribua para a manutenção de alguns procedimentos habituais na prática clínica, que permitem a deteção rápida de desnutrição, e que possa fomentar a avaliação da composição corporal por BIA, uma vez que é um método preciso para a determinação da composição corporal, permite perceber no imediato o compartimento corporal responsável pelas variações ponderais e contribui para uma melhor adequação das doses dos agentes quimioterápicos.

6.5 - Limitações do estudo

Este estudo permitiu constatar que a doença oncológica metastática é uma área muito sensível para a realização de estudos epidemiológicos, tendo-se refletido no reduzido tamanho amostral. Adicionalmente, existiu o *viés* de perdas de acompanhamento e a presença de *missings* por impossibilidade de determinação de alguns parâmetros essencialmente em T1.

Além de todos os fatores metabólicos inerentes ao processo tumoral, este grupo de doentes e as suas famílias encontram-se psicologicamente muito fragilizados e com muitas incertezas relativamente ao futuro. Qualquer procedimento adicional, que não tenha sido previamente equacionado, poderá ser encarado muitas vezes de uma forma exacerbada. Uma limitação do estudo, poderá ter sido o facto dos doentes não terem sido informados pela investigadora principal da possibilidade de recrutamento para esta investigação antes do início da QT.

Outra limitação deste estudo, residiu no facto dos doentes apenas poderem constatar alguma vantagem na segunda observação, porque foram transmitidas as diferenças relativamente à primeira observação. Eventualmente um novo desenho de estudo, que possibilite logo na primeira avaliação algum benefício visível para o doente, contribua para uma maior participação no estudo.

Conclusões

Capítulo 7 - Conclusões

Os resultados encontrados sustentam a importância da necessidade de estudos epidemiológicos em doentes com tumores sólidos metastáticos.

Para uma efetividade do tratamento é importante uma triagem nutricional adequada, não centrada apenas no peso atual e no IMC, para a presença de desnutrição não ser subestimada.

Foi possível obter dois modelos em que permaneceram variáveis em T0 e em T1, tendo como variável dependente a RNL e como variáveis independentes os parâmetros Perda Ponderal, a Idade e a Hemoglobina em T0 e Massa Gorda em T1. Conclui-se a partir destes resultados que estas variáveis são fatores preditores significativos da RNL em T0 e em T1. O sexo, o IMC, a massa muscular esquelética, a prega cutânea tricipital, a força de preensão palmar, o PG-SGA e a lactato desidrogenase não foram preditores para a RNL em T0 e em T1.

Não ficou demonstrado que, parcialmente, os métodos de antropometria, BIA (com análise isolada da massa gorda e da massa muscular esquelética) e força de preensão palmar têm uma elevada capacidade preditiva na identificação de desnutrição, comparativamente à ferramenta de avaliação de estado nutricional, PG-SGA.

A inclusão da BIA para a avaliação da composição corporal é um método bastante fiável para uma determinação precisa dos compartimentos corporais e para uma análise criteriosa das variações durante o seguimento nutricional.

Um maior tamanho amostral e a inexistência de *missings* em algumas das variáveis poderiam ter permitido resultados mais significativos.

Conflito de Interesses

O autor declara não existir qualquer conflito de interesses na elaboração desta dissertação.

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

1. Watt, D. G. *et al.* A Survey of Attitudes towards the Clinical Application of Systemic Inflammation Based Prognostic Scores in Cancer. *Mediators Inflamm.* **2015**, (2015).
2. Huang, S. H. *et al.* Prognostic value of pretreatment circulating neutrophils, monocytes, and lymphocytes in oropharyngeal cancer stratified by human papillomavirus status. *Cancer* **121**, 545–555 (2015).
3. Zhang, X. *et al.* Neutrophils in cancer development and progression: Roles, mechanisms, and implications (Review). *Int. J. Oncol.* **49**, 857–867 (2016).
4. Templeton, A. J. *et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* **106**, 1–11 (2014).
5. Mauricio, S. F., Ribeiro, H. S. & Correia, M. I. T. D. Nutritional Status Parameters as Risk Factors for Mortality in Cancer Patients. *Nutr. Cancer* **68**, 949–957 (2016).
6. Malecka-Massalska, T., Mlak, R., Smolen, A. & Morshed, K. Bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in detecting malnutrition among newly diagnosed head and neck cancer patients. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* **273**, 1299–1305 (2016).
7. Custódio, I. D. D. *et al.* Impact of chemotherapy on diet and nutritional status of women with breast cancer: A prospective study. *PLoS ONE* **11**, 1–20 (2016).
8. Shaw, C. *et al.* Comparison of a novel , simple nutrition screening tool for adult oncology inpatients and the Malnutrition Screening Tool (MST) against the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA). 47–54 (2015). doi:10.1007/s00520-014-2319-8
9. Ferreira, I. B. *et al.* Consumo alimentar e estado nutricional de mulheres em quimioterapia. *Ciênc. saúde colet. (Impr.)* **21**, 2209–2218
10. Ijpma, I., Renken, R. J., Horst, G. J. Ter & Reyners, A. K. L. The palatability of oral nutritional supplements : before , during , and after chemotherapy. *Support. Care Cancer* 1–8 (2016). doi:10.1007/s00520-016-3263-6
11. Nicolini, A. *et al.* Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomed. Pharmacother.* **67**, 807–817 (2013).
12. Jacquelin-Ravel, N. & Pichard, C. Clinical nutrition, body composition and oncology: A critical literature review of the synergies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **84**, 37–46 (2012).
13. Medicina, C. federal. Projeto Diretrizes Terapia Nutricional na Oncologia. *Assoc. Médica Bras. e Cons. Fed. Med.* 1–15 (2011).
14. Du, H. *et al.* Comparison of different methods for nutrition assessment in patients with tumors. *Oncol. Lett.* **14**, 165–170 (2017).
15. Wiegert, E. V. M., Padilha, P. D. C. & Peres, W. A. F. Performance of Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) in Patients with Advanced Cancer in Palliative Care. *Nutr. Clin. Pract.* **32**, 675–681 (2017).

16. Gonzalez MC, Borges LR, Silveira DH, Assunção MCF, O. S. Validação da versão em Português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. *Rev Bras Nutr Clin* **25**, 102–108 (2010).
17. Vigano, A. L. *et al.* The abridged patient-generated subjective global assessment is a useful tool for early detection and characterization of cancer cachexia. *J. Acad. Nutr. Diet.* **114**, 1088–1098 (2014).
18. Rodrigues, C. S. *et al.* Patient-Generated Subjective Global Assessment in relation to site, stage of the illness, reason for hospital admission, and mortality in patients with gynecological tumors. *Support. Care Cancer* **23**, 871–879 (2015).
19. Kyle, U. G. *et al.* Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clin. Nutr.* **23**, 1226–1243 (2004).
20. Kyle, U. G. *et al.* Bioelectrical impedance analysis - Part II: Utilization in clinical practice. *Clin. Nutr.* **23**, 1430–1453 (2004).
21. Aapro, M. *et al.* Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **25**, 1492–9 (2014).
22. Du, J. *et al.* Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with laryngeal cancer. *Oncol. Lett.* 1664–1672 (2017). doi:10.3892/ol.2017.7501
23. Gupta, D. & Lis, C. G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr. J.* **9**, 69 (2010).
24. Kwon, H.-C. *et al.* Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers* **17**, 216–22 (2012).
25. Kao, S. C. H. *et al.* High Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Indicator of Poor Prognosis in Malignant Mesothelioma Patients Undergoing Systemic Therapy. 5805–5814 (2010). doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2245
26. Chua, W., Charles, K. A., Baracos, V. E. & Clarke, S. J. Neutrophil / lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br. J. Cancer* **104**, 1288–1295 (2011).
27. Kos, F. T. *et al.* Assessment of Prognostic Value of ‘Neutrophil to Lymphocyte Ratio’ and ‘Prognostic Nutritional Index’ as a Systemic Inflammatory Marker in Non-small Cell Lung Cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **16**, 3997–4002 (2015).
28. Lee, H. *et al.* High preoperative neutrophil–lymphocyte ratio predicts biochemical recurrence in patients with localized prostate cancer after radical prostatectomy. *World J. Urol.* **34**, 821–827 (2016).
29. Milner, J. J. & Beck, M. A. HHS Public Access. **71**, 298–306 (2016).
30. Grenha, A. I., Alves, F., Ribeiro, F. & Cavaco, T. Obesidade e Imunodepressão - Factos e Números. 192–202 (2013).
31. Sporn, M. B. The war on cancer. *Lancet* **347**, 1377–1381 (1996).
32. Xue, P. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Med.* **3**,

406–415 (2014).

33. Martin, H. L. *et al.* Prognostic value of systemic inflammation-based markers in advanced pancreatic cancer. *Intern. Med. J.* **44**, 676–682 (2014).
34. Choi, Y. *et al.* Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS One* **10**, e0139749 (2015).
35. Park, S. *et al.* Nutritional status in the era of target therapy : poor nutrition is a prognostic factor in non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations Study population. (2016).
36. Dewys WD, Begg C, L. P. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* **69**, 491–497 (1980).
37. Fuchs-tarlovsky, V., Rd, K. A., Turquie-sacal, D., Rd, C. A. & Hernandez-steller, H. Nutritional status and body composition are already affected before oncology treatment in ovarian cancer. **22**, 426–430 (2013).
38. Wheelwright, S. *et al.* A systematic review of health-related quality of life instruments in patients with cancer cachexia. *Support. Care Cancer* **21**, 2625–2636 (2013).
39. von Haehling, S. & Anker, S. D. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: Facts and numbers. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* **1**, 1–5 (2010).
40. Arrieta, O. *et al.* Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: A prospective study. *BMC Cancer* **10**, 1–7 (2010).
41. White, JV, Guenter P, J. G. *et al.* Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Parenter Enter. Nutr* **36**, 275–283 (2012).
42. Gupta D, Lammersfeld CA, V. P. *et al.* Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer.* **8**, 249 (2008).
43. Gupta D, Lammersfeld CA, B. J. *et al.* Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* **80**, 1634-1638. (2004).
44. Ross PJ, Ashley S, N. A. *et al.* Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* **90**, 1905-1911. (2004).
45. Bachmann J, Heiligensetzer M, K.-R. H. *et al.* Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* **12**, 1193-1201. (2008).
46. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. *Ser. Inf. Técnicos* **854**, 452 (1995).
47. DA, L. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994;21:55-67. *Prim Care* **21**, 55–67 (1994).
48. A, F. *Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional*

status. (University of Michigan Press, 1990).

49. Marôco, J. *Análise Estatística com o SPSS Statistics*. (2018).
50. Aguiar, P. *Estatística em Investigação Epidemiológica: SPSS*. (Climepsi, 2007).
51. No Title. Available at: https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php. (Accessed: 10th May 2019)
52. Bozzetti, F. Nutritional support of the oncology patient. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (2013). doi:10.1016/j.critrevonc.2013.03.006
53. Farhangfar, A. *et al.* Nutrition impact symptoms in a population cohort of head and neck cancer patients: Multivariate regression analysis of symptoms on oral intake, weight loss and survival. *Oral Oncol.* **50**, 877–883 (2014).
54. Antoun, S., Baracos, V. E., Birdsell, L., Escudier, B. & Sawyer, M. B. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* **21**, 1594–1598 (2010).
55. Martin, L. *et al.* Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J. Clin. Oncol.* **33**, 90–99 (2015).
56. Martin, L. *et al.* Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *J. Clin. Oncol.* **31**, 1539–1547 (2013).
57. Prado, C. M. M. *et al.* Sarcopenia as a Determinant of Chemotherapy Toxicity and Time to Tumor Progression in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Capecitabine Treatment. (2009). doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-2242
58. Norman, K. *et al.* Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clin. Nutr.* **29**, 586–591 (2010).
59. Beyrau, M. & Bodkin, J. V. Neutrophil heterogeneity in health and disease : a revitalized avenue in inflammation and immunity. (2012).

Apêndices

Apêndice A - Definição de variáveis

Tabela 29 – Definição de variáveis.

ÁREA	VARIÁVEL	CODIFICAÇÃO, OPÇÕES DE RESPOSTA E UNIDADES DE MEDIDA	TIPO DE VARIÁVEL E ESCALA DE MEDIDA
Caraterização Sociodemográfica	Idade	Dia/mês/ano	Quantitativa Contínua
	Idade	1 – 33-57 anos 2 – 58-68 anos 3 – 69-72 anos 4 – 73-84 anos	Qualitativa Ordinal
	Sexo	1 - Masculino 2 - Feminino	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Estado Civil	1 - Solteiro(a) 2 - Casado(a)/União de facto 3 - Divorciado(a)/Separado(a) 4 - Viúvo(a)	Qualitativa Nominal
História Clínica	Localização do Tumor Primário	1 – Sistema Digestivo Alto 2 – Sistema Digestivo Médio 3 – Sistema Digestivo Baixo 4 – Sistema Respiratório 5 – Mama e Sistema Genito-urinário 6 – Outras localizações	Qualitativa Nominal
	Órgãos invadidos		Qualitativa Nominal
	Comorbilidades	1 – Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Comorbilidades	1 - Diabetes Mellitus 2 - Alterações do Perfil Lipídico 3 - Hipertensão Arterial 4 - Doença Renal Crónica 5 - Doença Metabólica 6 - Intolerância Alimentar 7 - Alergia Alimentar	Qualitativa Nominal
Avaliação Antropométrica e Bioimpedância	Peso anterior ao 1º Tratamento	Quilogramas	Quantitativa Contínua
	Peso atual (1º dia e às 12-19 semanas)	Quilogramas	Quantitativa Contínua
	Estatura	Metros	Quantitativa Contínua
	Índice de Massa Corporal (IMC) (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	Quilogramas por metro quadrado 1 – Magreza (< 18,50) 2 – Eutrofia (18,50-24,99) 3 – Pré-obesidade (25,00-29,99) 4 – Obesidade (≥30,00)	Qualitativa Ordinal
	Índice de Massa Corporal (IMC) (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	Quilogramas por metro quadrado 1 – (< 22,00) 2 – (≥22,00)	Qualitativa Ordinal Dicotómica
	Diferença Peso Habitual – Peso To	Quilogramas	Quantitativa Contínua
	Diferença Peso T1 – Peso To	Quilogramas	Quantitativa Contínua
	Perda Ponderal ≥5%	1 - Não 2 - Sim	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Perda Ponderal ≥5%	%	Quantitativa Contínua
	Perda Ponderal ≥10%	1 - Não 2 - Sim	Qualitativa Ordinal Dicotómica
	Perda Ponderal ≥10%	%	Quantitativa Contínua
	Massa Muscular Esquelética (BF511) (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	% 1 - Reduzido 2 - Normal 3 - Elevado 4 - Muito elevado	Qualitativa Ordinal
	Massa Muscular Esquelética (BF511) (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	% 1 - Reduzido 2 - Normal, Elevado e Muito elevado	Qualitativa Ordinal Dicotómica

ÁREA	VARIÁVEL	CODIFICAÇÃO, OPÇÕES DE RESPOSTA E UNIDADES DE MEDIDA	TIPO DE VARIÁVEL E ESCALA DE MEDIDA
Avaliação Antropométrica e Bioimpedância	Massa Muscular Esquelética (BF ₅₁₁) (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	Quilogramas	Quantitativa Contínua
	Diferença Massa Muscular Esquelética T ₁ - Massa Muscular Esquelética To	Quilogramas	Quantitativa Contínua
	Massa Gorda (BF ₅₁₁) (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	% 1 - Reduzida 2 - Normal 3 - Elevada 4 - Muito elevada	Qualitativa Ordinal
	Massa Gorda (BF ₅₁₁) (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	% 1 - Reduzida 2 - Normal, Elevada e Muito elevada	Qualitativa Ordinal Dicotómica
	Massa Gorda (BF ₅₁₁) (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	Quilogramas	Quantitativa Contínua
	Diferença Massa Gorda T ₁ - Massa Gorda To	Quilogramas	Quantitativa Contínua
	Força de Preensão Palmar (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	Quilogramas 1 - Reduzida 2 - Média 3 - Elevada	Qualitativa Ordinal
	Força de Preensão Palmar (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	Quilogramas 1 - Reduzida 2 - Média e Elevada	Qualitativa Ordinal Dicotómica
	Força de Preensão Palmar (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	Quilogramas	Quantitativa Contínua
	Diferença Força de Preensão Palmar T ₁ - Força de Preensão Palmar To	Quilogramas	Quantitativa Contínua
	Prega Cutânea Tricipital (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	Milímetros 1 - Desnutrição 2 - Risco de desnutrição 3 - Eutrofia 4 - Sobre peso 5 - Obesidade	Qualitativa Ordinal
	Prega Cutânea Tricipital (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	Milímetros 1 - Desnutrição 2 - Risco de desnutrição, Eutrofia, Sobre peso e Obesidade	Qualitativa Ordinal Dicotómica
	Prega Cutânea Tricipital (1º dia do tratamento e às 12-19 sem.)	Milímetros	Quantitativa Contínua
Avaliação Antropométrica	Diferença Prega Cutânea Tricipital T ₁ - Diferença Prega Cutânea Tricipital To	Quilogramas	Quantitativa Contínua
Avaliação do Estado Nutricional	PG-SGA	1 - Bem nutrido 2 - Suspeita de desnutrição 3 - Desnutrição severa	Qualitativa Ordinal
	PG-SGA	1 - Bem nutrido 2 - Suspeita de desnutrição e desnutrição severa	Qualitativa Ordinal Dicotómica
Nutrição	Seguimento Nutricional (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	1 - Sim, desde ___/___/___ 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Suplementos Nutricionais e/ou Vitaminas (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	1 - Sim, desde ___/___/___ Qual(is)? _____ 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
Bem-estar geral	Performance Status (1º dia do tratamento e às 12-19 semanas)	1 - Grau 0 2 - Grau 1 3 - Grau 2 4 - Grau 3 5 - Grau 4 6 - Grau 5	Qualitativa Ordinal

ÁREA	VARIÁVEL	CODIFICAÇÃO, OPÇÕES DE RESPOSTA E UNIDADES DE MEDIDA	TIPO DE VARIÁVEL E ESCALA DE MEDIDA
Tratamento(s)	Tratamento Anterior(es)	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Tipo(s) de Tratamento Anterior(es)	1 - Cirurgia 2 - Quimioterapia curativa 3 - Quimioterapia adjuvante 4 - Quimioterapia neoadjuvante 5 - Radioterapia	Qualitativa Nominal
	Data de Início do Tratamento	Dia/mês/ano	Quantitativa Discreta
	Data de Término do Tratamento	Dia/mês/ano	Quantitativa Discreta
	Número Total de Ciclos Completos	Número	Quantitativa Discreta
	Necessidade de Interrupção do Tratamento por Alteração da Razão Neutrófilos-Linfócitos	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Necessidade de Interrupção do Tratamento por Alteração de Outros Parâmetros Analíticos	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
Parâmetros Analíticos	Razão Neutrófilos/Linfócitos (1º dia do Tratamento e às 12-19 semanas)	Número	Quantitativa Contínua
	Razão Neutrófilos/Linfócitos (1º dia do Tratamento e às 12-19 semanas)	1 - < 4 2 - ≥ 4	Qualitativa Ordinal Dicotómica
	Neutrófilos (1º dia do Tratamento e às 12-19 semanas)	1 - < 1,9-7,5 10 ⁹ células/L 2 - 1,9-7,5 10 ⁹ células/L 3 - ≥ 1,9-7,5 10 ⁹ células/L	Qualitativa Ordinal
	Neutrófilos (1º dia do Tratamento e às 12-19 semanas)	10 ⁹ células/L	Quantitativa Contínua
	Linfócitos (1º dia do Tratamento e às 12-19 semanas)	1 - < 1,0-4,8 10 ⁹ células/L 2 - 1,0-4,8 10 ⁹ células/L 3 - ≥ 1,0-4,8 10 ⁹ células/L	Qualitativa Ordinal
	Hemoglobina (1º dia do Tratamento e às 12-19 semanas)	1 - < 12,0-15,3 g/dL 2 - 12,0-15,3 g/dL 3 - ≥ 12,0-15,3 g/dL	Qualitativa Ordinal
	Hemoglobina (1º dia do Tratamento e às 12-19 semanas)	1 - < 12,0 g/dL 2 - ≥ 12,0-15,3 g/dL	Qualitativa Ordinal Dicotómica
	Hemoglobina (1º dia do Tratamento e às 12-19 semanas)	g/dL	Quantitativa Contínua
	LDH (1º dia do Tratamento e às 12-19 semanas)	1 - < 208-378 U/L 2 - 208-378 U/L 3 - ≥ 208-378 U/L	Qualitativa Ordinal
	LDH (1º dia do Tratamento e às 12-19 semanas)	1 - < 208-378 U/L 2 - ≥ 208-378 U/L	Qualitativa Ordinal Dicotómica
	LDH (1º dia do Tratamento e às 12-19 semanas)	U/L	Quantitativa Contínua

ÁREA	VARIÁVEL	CODIFICAÇÃO, OPÇÕES DE RESPOSTA E UNIDADES DE MEDIDA	TIPO DE VARIÁVEL E ESCALA DE MEDIDA
Sintomas (1º dia do Tratamento e às 12-19 semanas)	Anorexia	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Disfagia	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Enfartamento	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Disgeusia	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Odinofagia	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Alterações no olfato	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Xerostomia	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Mucosite	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Trismo	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Dor	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Náuseas	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Vómitos	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Obstipação	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica
	Dejeções Diarreicas	1 - Sim 2 - Não	Qualitativa Nominal Dicotómica

Apêndice B - Documento de consentimento informado



No âmbito de um projeto de investigação da 7ª Edição do Mestrado de Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, intitulado “*Relação neutrófilos-linfócitos e associação com o estado nutricional em doentes com tumores sólidos metastáticos: análise prospetiva em doentes sob tratamento no hospital de dia de oncologia*” será importante a sua participação neste estudo de investigação, em virtude das suas características clínicas e pessoais se enquadrarem nos objetivos do estudo. Com este estudo pretende-se avaliar o impacto do estado nutricional nos tratamentos.

Além da verificação de parâmetros laboratoriais, serão determinadas medidas corporais através de pesagem, da medição da altura e de pregas cutâneas e determinação da força de preensão.

Os dados recolhidos serão meramente utilizados para fins académicos, ficando garantida a confidencialidade. Se pretender abandonar o estudo, pode fazê-lo no momento que considerar oportuno.

Este estudo teve um parecer positivo da Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa e da Comissão Nacional de Proteção de Dados.

Eu, _____

(**NOME COMPLETO**) assumo que estou devidamente esclarecido e participarei no estudo de investigação acima descrito de livre e espontânea vontade.

Centro Hospitalar Lisboa Norte, ____ (dia) de _____ (mês) de _____ (ano)

(Assinatura conforme Documento de Identificação)

Ana Cláudia Inácio (Contato: 93 328 25 47)
Estudante do 2º ano do Curso de Mestrado em Epidemiologia
da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Nutricionista – Cédula Profissional nº 0199N

Apêndice C - Folha de apresentação do estudo

RELAÇÃO NEUTRÓFILOS-LINFÓCITOS E ASSOCIAÇÃO COM O ESTADO NUTRICIONAL EM DOENTES COM TUMORES SÓLIDOS METASTÁTICOS: ANÁLISE PROSPETIVA NA QUIMIOTERAPIA

CrITÉRIOS de Elegibilidade

Serão considerados os seguintes **crITÉRIOS de inclusÃO**:

- Presença de tumor sólido metastático;
- Início de tratamento no Hospital de Dia de Oncologia entre o período de 1 de Junho de 2017 e 8 de Fevereiro de 2018;
- Comparência às 12 semanas, contadas a partir da *baseline*, para nova avaliação;
- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Assinatura do documento de consentimento informado pelo doente.

Serão considerados os seguintes **crITÉRIOS de exclusÃO**:

- Impossibilidade de colaboração para a concretização da avaliação antropométrica ou de bioimpedância;
- Indivíduos com limitações cognitivas ou incapazes de responder às questões integradas no instrumento de colheita de dados e na ferramenta de avaliação do estado nutricional (PG-SGA);
- Indivíduos com ascite com necessidade de paracentese;
- Indivíduos com anasarca;
- Gravidez;
- Portadores de *pacemaker*.

Avaliação Nutricional

- A Investigadora Ana Cláudia Inácio deslocar-se-á ao Hospital de Dia de Oncologia no 1º dia de tratamento.
- A Investigadora entregará e receberá 3 cópias do documento de consentimento informado assinado pelos doentes, que ficarão com uma cópia do mesmo, outra cópia ficará no processo clínico e a outra ficará com a Investigadora.
- Após o consentimento, procederá à avaliação do estado nutricional.
- Será deixada uma cópia da ferramenta de avaliação do estado nutricional (PG-SGA) no processo clínico.

Próxima observação: ____/____/____

Apêndice D - Instrumento de colheita de dados

- ☐ Impossibilidade de colaboração para a concretização da avaliação antropométrica e de bioimpedância.
- ☐ Limitações cognitivas ou incapazes de responder às questões integradas no instrumento de colheita de dados e/ou na ferramenta de avaliação do estado nutricional (PG-SGA).
- ☐ Ascite com necessidade de paracentese.
- ☐ Anasarca.

Iniciais do Nome Completo: _____

Nº do Processo: _____

Sexo: 1 - Masculino ☐ 2 - Feminino ☐

Estado Civil: 1 - Solteiro(a) ☐; 2 - Casado(a)/União de facto ☐; 3 - Divorciado(a)/Separado(a) ☐; 4 - Viúvo(a) ☐

Data de Nascimento: ____/____/____

Idade: _____ anos

Data: _____; ____ª Observação (D ____); ____º Ciclo

Data: _____; ____ª Observação (S ____); ____º Ciclo

ECOG Performance Status (____ dia de Tratamento): _____

ECOG Performance Status (____ semana de Tratamento): _____

Avaliação Antropométrica e Bioimpedância	Peso habitual (Kg)	
	Peso no 1º dia Tratamento e às 12 semanas (Kg)	_____ _____
	Estatura (m)	
	Índice de Massa Corporal no 1º dia Tratamento e às 12 semanas (Kg/m²)	_____ _____
	BIA (BF511) Massa Muscular no 1º Tratamento e às 12 semanas (Kg)	_____ _____
	BIA (BF511) Massa Gorda no 1º dia Tratamento e às 12 semanas (Kg)	_____ _____
	Força de Preensão Palmar no 1º dia Tratamento e às 12 semanas (quilogramas)	Esquerdo/Direito: _____ _____
	Prega Cutânea Tricipital no 1º dia Tratamento e às 12 semanas (mm)	Esquerdo/Direito: _____ _____

História Clínica	Localização do Tumor Primário	
	Classificação do Tumor	
	Órgãos invadidos	
	Comorbilidades	<p>1 - Diabetes <i>Mellitus</i> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/></p> <p>2-Alterações do Perfil Lipídico Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/></p> <p>3-Hipertensão Arterial Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/></p> <p>4 - Doença Renal Crónica Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/></p> <p>5 - Doença Metabólica Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/></p> <p>6 - Intolerância Alimentar Não <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 100px;">Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Se sim, a que alimento(s)? _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>7 - Alergia Alimentar Não <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 100px;">Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Se sim, a que alimento(s)? _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
Nutrição	Seguimento Nutricional no 1º dia Tratamento e às 12 semanas	<p>1 - Sim <input type="checkbox"/>, _____ <input type="checkbox"/>, desde ____/____/____ ____/____/____</p> <p>2 - Não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
	Suplementos Nutricionais e/ou Vitaminas no 1º dia Tratamento e às 12 semanas	<p>1 - Sim, desde ____/____/____ ____/____/____ Qual(is)? _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>2 - Não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
Tratamento(s)	Tratamento(s) Anterior(es)	<p>1 - Sim <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Qual?</p> <p style="padding-left: 40px;">Cirurgia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Quimioterapia curativa <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Quimioterapia adjuvante <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Quimioterapia neoadjuvante <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Radioterapia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>2 - Não <input type="checkbox"/></p>
	Tratamento(s) Atual(is)	<p>1 - Sim <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Qual?</p> <p style="padding-left: 40px;">Cirurgia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Quimioterapia paliativa <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Radioterapia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>2 - Não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
	Fármaco(s)	<p>D1:</p> <p>S12-19:</p>
	Data de Início do Ciclo	____/____/____
	Data de Término do Ciclo	____/____/____

Tratamento(s)	Nº Total de Ciclos Determinados	_____	
	Nº Total de Ciclos Completos	_____	
	Necessidade de Interrupção Tratamento por Alteração do Nível de Neutrófilos-Linfócitos	Sim <input type="checkbox"/>	Quando: _____ Peso: _____
	Necessidade de Interrupção Tratamento por Alteração de outros Parâmetros Analíticos	Não <input type="checkbox"/>	
Sintomas (nas 2 últimas semanas)	Anorexia (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Disfagia (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Enfartamento (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Disgeusia (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Odinofagia (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Alterações do olfato (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Xerostomia (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Mucosite (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Trismo (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Dor (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Náuseas (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vómitos (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Obstipação (no 1º dia Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Dejeções Diarreicas (no 1º dia do Tratamento e às 12 sem.)	Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Parâmetros Analíticos	Neutrófilos no início do Tratamento (10^9 células/L)	
	Neutrófilos 12 semanas após início do Tratamento (10^9 células/L)	
	Linfócitos no início do Tratamento (10^9 células/L)	
	Linfócitos 12 semanas após início do Tratamento (10^9 células/L)	
	Hemoglobina no início Tratamento (g/dL)	
	Hemoglobina 12 semanas após início Tratamento (g/dL)	
	LDH no início do Tratamento (U/L)	
	LDH 12 semanas após início do Tratamento (U/L)	

Apêndice E - Aplicação do Teste de *Shapiro-Wilk* para distribuição gaussiana de variáveis contínuas

Tabela 30 – Aplicação do Teste de *Shapiro-Wilk* para distribuição gaussiana de variáveis contínuas.

Variáveis	SW Valor de p
Idade	0,058
Peso Habitual	0,543
Peso T0	0,752
IMC T0	0,357
Perda Ponderal T0	0,001*
Massa Muscular Esquelética T0	0,002*
Massa Gorda T0	0,341
Força de Preensão Palmar T0	0,308
Prega Cutânea Tricipital T0	0,097
Neutrófilos T0	0,042*
Linfócitos T0	0,048*
Neutrófilos/Linfócitos T0	0,017*
Peso T1	0,914
IMC T1	0,488
Perda Ponderal T1	0,006*
Massa Muscular Esquelética T1	0,008*
Massa Gorda T1	0,315
Força de Preensão Palmar T1	0,546
Prega Cutânea Tricipital T1	0,027*
Neutrófilos T1	0,200
Linfócitos T1	0,403
Neutrófilos/Linfócitos T1	0,008*

Apêndice F – Verificação dos pressupostos do modelo de Regressão Linear em T0

Para verificar se os modelos ajustados são significativos, tem que observar-se a tabela ANOVA (Tabela 31). A partir do valor da análise *Durbin-Watson* constata-se que é 1,901 (Tabela 33) revelando assim a necessária independência entre resíduos. Fica assim verificado o pressuposto de independência entre resíduos.

A validação dos pressupostos do modelo assenta na análise de resíduos. Com esse objetivo foram obtidos os diagramas de dispersão. Os resíduos distribuem-se de forma mais ou menos aleatória em torno do zero, sugerindo a verificação do pressuposto de independência e de homocedasticidade. Relativamente à normalidade dos resíduos (Figuras 8 a 10), pode-se concluir que o pressuposto da normalidade também é válido, em virtude da maioria dos pontos se centrar sobre a diagonal principal, apesar de existir alguma tendência devido à existência de *outliers*.

Para a verificação da possível existência de uma forte correlação entre as variáveis incluídas no modelo de regressão linear múltipla em T0, foi efetuado o diagnóstico da multicolinearidade (Tabela 34). Pode verificar-se que não existe presença de multicolinearidade nas variáveis independentes, tendo em conta que tanto o VIF como a tolerância rondam o valor 1 (exceção às variáveis PG-SGA, sexo e força de preensão palmar).^{49,50}

Tabela 31 - ANOVA para testar a significância do modelo em T0.

Modelo		Soma dos Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	Valor de p
RNL (variável dependente) e Idade, Perda Ponderal e Hemoglobina (variáveis independentes)	Regressão	113,541	3	37,847	7,140	0,001
	Resíduo	180,234	34	5,301		
	Total	293,776	37			

Tabela 32 - Coeficientes.

	Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados		
	B	Erro Padrão	Beta	t	Valor de p
Constante	6,428	4,251		1,512	0,140
Idade	0,069	0,036	0,263	1,933	0,062*
Perda Ponderal	2,345	0,825	0,392	2,840	0,008*
Hemoglobina	-0,617	0,252	-0,338	-2,452	0,020*

*Estatisticamente significativo para o ajuste do modelo ($p < 0,1$).

Tabela 33 - Resumo do modelo de Regressão Linear Múltipla.

Variável Independente	R	R ²	R ² ajustado	Erro Padrão da Estimativa	Durbin-Watson
Idade, Perda Ponderal e Hemoglobina	0,622	0,386	0,332	2,3023914	1,901

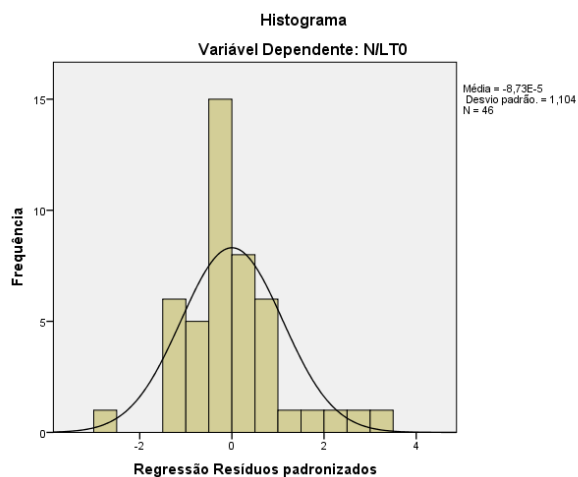


Figura 8 - Histograma de resíduos.

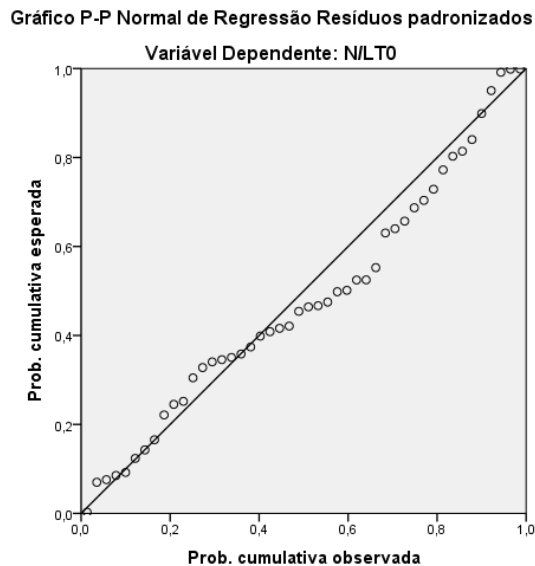


Figura 9 – Probabilidade normal dos resíduos em T0.

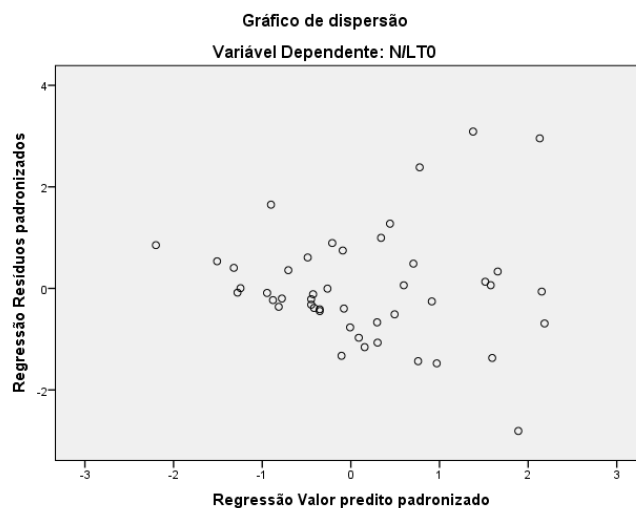


Figura 10 - Dispersão dos resíduos em T0.

Tabela 34 - Estatísticas de colinearidade do modelo em T0.

Variáveis inseridas no modelo	Estatísticas de colinearidade	
	Tolerância	VIF
Idade, em anos	0,643	1,555
Sexo, Masculino vs Feminino	0,379	2,636
IMC, Magreza vs Eutrofia e Excesso de Peso	0,713	1,403
Perda Ponderal, $\geq 10\%$ vs Sem Perda e Com Perda $< 10\%$	0,501	1,995
Massa Gorda, Reduzida vs Normal, Elevada e Muito Elevada	0,574	1,743
Força de Preensão Palmar, em Kg	0,377	2,653
Hemoglobina, em g/dL	0,649	1,540
Lactato Desidrogenase, em U/L	0,326	3,067

Apêndice G – Verificação dos pressupostos do modelo de Regressão Linear em T1

Para verificar se os modelos ajustados são significativos, tem que se observar a tabela ANOVA (Tabela 35). A partir do valor da análise *Durbin-Watson* (1,971) constata-se que tende para 2, revelando assim a necessária independência entre resíduos (Tabela 37). Fica assim verificado o pressuposto de independência entre resíduos.

A validação dos pressupostos do modelo assenta na análise de resíduos (Figuras 11 e 12). Com esse objetivo foram obtidos os diagramas de dispersão. A partir da sua observação é razoável afirmar que existe uma relação linear entre as variáveis, uma vez que os resíduos se distribuem de forma mais ou menos aleatória em torno do zero, sugerindo a verificação do pressuposto de independência e de homocedasticidade. Relativamente à normalidade dos resíduos, pode concluir-se que o pressuposto da normalidade também é válido, em virtude da maioria dos pontos se centrar sobre a diagonal principal, apesar de existir alguma tendência devido à existência de *outliers*.

Para a verificação da possível existência de uma forte correlação entre as variáveis incluídas no modelo de regressão linear múltipla em T1, foi efetuado o diagnóstico da multicolinearidade (Tabela 38). Pode verificar-se que não existe presença de multicolinearidade nas variáveis independentes, tendo em conta que tanto o VIF como a tolerância não apresentam valores muito elevados.^{49,50}

Tabela 35 - ANOVA para testar a significância do modelo em T1.

Modelo		Soma dos Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	Valor de p
RNL (variável dependente) e Massa Gorda (variável independente)	Regressão	47,059	1	47,059	10,240	0,004*
	Resíduo	91,917	20	4,596		
	Total	138,976	21			

*Estatisticamente significativo.

Tabela 36 - Coeficientes.

	Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados		
	B	Erro Padrão	Beta	t	Valor de p
Constante	7,715	1,516		5,089	0,000
Massa Gorda	-5,088	1,590	-0,582	-3,200	0,004*

*Estatisticamente significativo.

Tabela 37 - Resumo do modelo de Regressão Linear Múltipla.

Variável Independente	R	R ²	R ² ajustado	Erro Padrão da Estimativa	Durbin-Watson
Massa Gorda	0,582	0,339	0,306	2,1437890	1,971

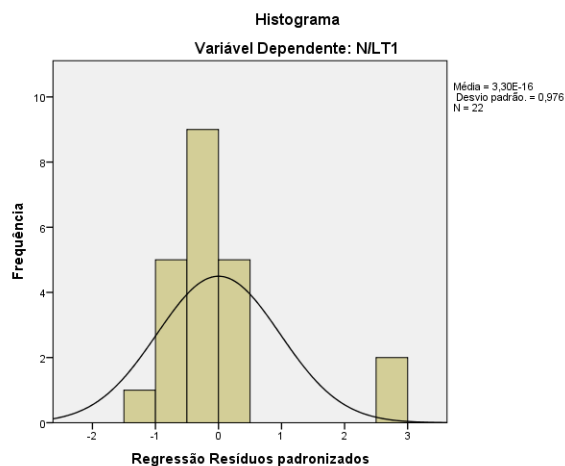


Figura 11 – Histograma de resíduos.

Gráfico P-P Normal de Regressão Resíduos padronizados

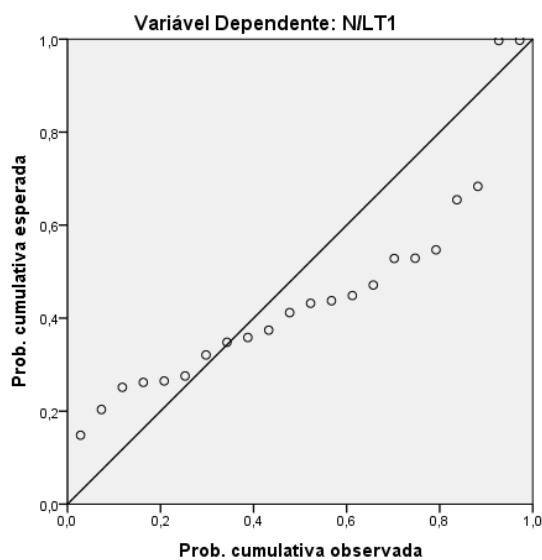


Figura 12 – Probabilidade normal dos resíduos em T1.

Tabela 38 - Estatísticas de colinearidade do modelo em T1.

Variáveis inseridas no modelo	Estatísticas de colinearidade	
	Tolerância	VIF
IMC, Magreza vs Eutrofia e Excesso de Peso	0,990	1,010
Variação Ponderal, em Kg	0,988	1,012
Massa Muscular Esquelética, Reduzida vs Normal, Elevada e Muito Elevada	0,971	1,030
Massa Gorda, Reduzida vs Normal, Elevada e Muito Elevada	1,000	1,000
Hemoglobina, em g/dL	0,949	1,053
PG-SGA, Suspeita de Desnutrição e Desnutrição Severa vs Bem Nutrido	0,825	1,212

Apêndice H – Verificação dos pressupostos do modelo de Regressão Linear das Variações entre T0 e T1

Para verificar se os modelos ajustados são significativos, tem que se observar a tabela ANOVA (Tabela 39). A partir do valor da análise *Durbin-Watson* constata-se que é 1,941 (Tabela 41), revelando assim a necessária independência entre resíduos. Fica assim verificado o pressuposto de independência entre resíduos.

A validação dos pressupostos do modelo assenta na análise de resíduos (Figuras 13, 14 e 15). Com esse objetivo foram obtidos os diagramas de dispersão. Os resíduos distribuem-se de forma mais ou menos aleatória em torno do zero, sugerindo a verificação do pressuposto de independência e de homocedasticidade. Relativamente à normalidade dos resíduos, pode-se concluir que o pressuposto da normalidade também é válido, em virtude da maioria dos pontos se centrar sobre a diagonal principal, apesar de existir alguma tendência devido à existência de *outliers*.

Para a verificação da possível existência de uma forte correlação entre as variáveis incluídas no modelo de regressão linear múltipla das variações entre T0 e T1, foi efetuado o diagnóstico da multicolinearidade (Tabela 42). Pode verificar-se que não existe presença de multicolinearidade nas variáveis independentes, tendo em conta que tanto o VIF como a tolerância rondam o valor 1.^{49,50}

Tabela 39 - ANOVA para testar a significância do modelo das variações entre T0 e T1.

Modelo		Soma dos Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	Valor de p
RNL T1-T0 (variável dependente) e Variação Ponderal T1-T0 (variáveis independentes)	Regressão	22,565	1	22,565	4,026	0,055
	Resíduo	156,919	28	5,604		
	Total	179,484	29			

Tabela 40 - Coeficientes.

	Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados		
	B	Erro Padrão	Beta	t	Valor de p
Constante	0,305	0,435		0,703	
Variação Ponderal T1-T0	0,000	0,000	-0,355	-2,007	0,055

*Estatisticamente significativo para o ajuste do modelo ($p < 0,1$).

Tabela 41 - Resumo do modelo de Regressão Linear Múltipla.

Variável Independente	R	R ²	R ² ajustado	Erro Padrão da Estimativa	Durbin-Watson
Variação Ponderal T1-T0	0,355	0,126	0,094	2,36733	1,941

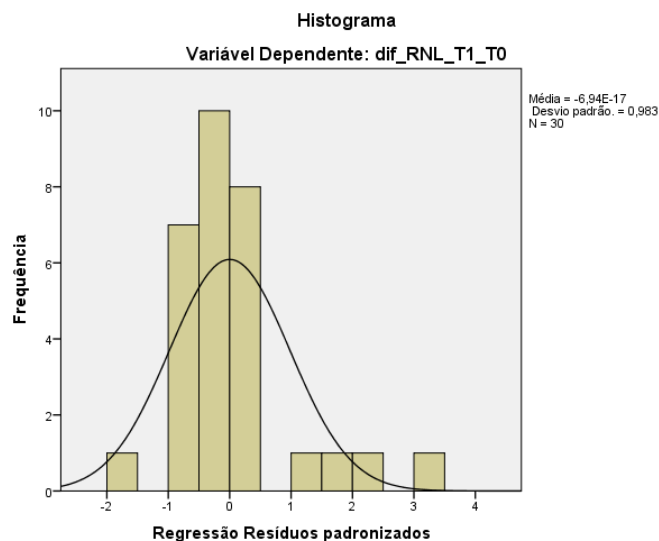


Figura 13 - Histograma de resíduos.

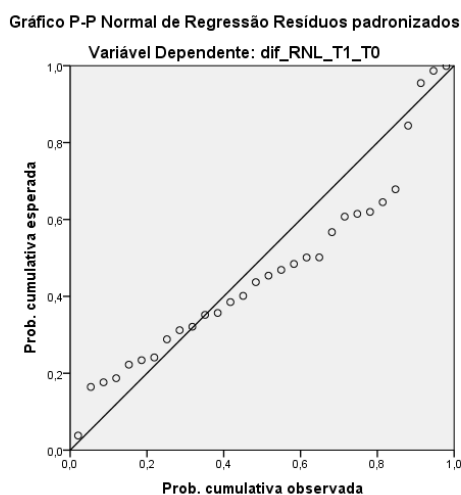


Figura 14 – Probabilidade normal dos resíduos das variações entre T0 e T1.

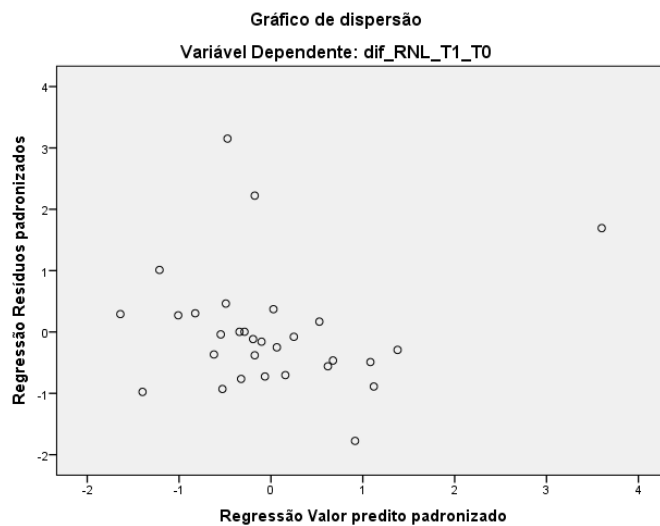


Figura 15 – Dispersão dos resíduos das variações entre T0 e T1.

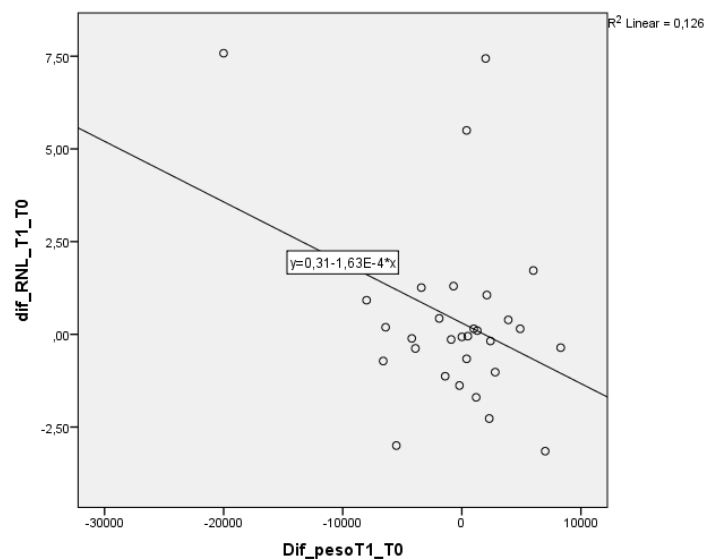


Figura 16 – Relação entre a variação da RNL (T1-T0) e a variação ponderal (T1-T0).

Tabela 42 - Estatísticas de colinearidade do modelo das variações entre T0 e T1.

Variáveis inseridas no modelo	Estatísticas de colinearidade	
	Tolerância	VIF
Variação do Peso (T0–Habitual), em Kg	0,338	2,958
Variação do Peso (T1–T0), em Kg	0,200	5,010
Variação do IMC (T1–T0), em Kg/m ²	0,378	2,644
Variação da Massa Muscular Esquelética (T1–T0), em Kg	0,442	2,263
Variação da Massa Gorda (T1–T0), em Kg	0,401	2,495
Variação da Prega Cutânea Tricipital, em mm	0,201	4,979
Variação da Força de Preensão Palmar (T1–T0), em Kg	0,768	1,302
Variação da Hemoglobina (T1–T0), em g/dL	0,215	4,642
Variação da Lactato Desidrogenase (T1–T0), em U/L	0,254	3,937

Anexos

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa



CENTRO ACADÉMICO
DE MEDICINA DE LISBOA

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, E.P.E.



SANTA MARIA



CDRE



IML

INSTITUTO DE
MEDICINA
LEGAL



IMM

INSTITUTO
DE MEDICINA
MOLECULAR

Presidente

Prof. Doutor José Pereira Miguel

Vice-Presidente

Prof.^a. Doutora Maria Luísa Figueira

Membros

Prof. Doutor Alexandre Mendonça

Dra. Ana Luísa Figueiras

Prof. Dr. Carlos França

Padre Fernando Sampaio

Mestre En.^o. Graça Roldão

Prof. Doutor João Forjaz Lacerda

Prof. Doutor João Lavinha

Prof. Doutor José Luís Ducla Soares

Prof. Doutor José Luís Garcia

Prof.^a. Doutora Mafalda Videira

Prof. Doutor. Mário Miguel Rosa

Exma. Senhora

Dietista Ana Cláudia Inácio

Serviço de Dietética e Nutrição

Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.

Lisboa, 8 de Dezembro de 2016

Nossa Ref.^a. N.º 400/16

Assunto: Projecto de Investigação "Relação neutrófilos-linfócitos e associação com o estado nutricional em doentes com tumores sólidos metastáticos: análise prospetiva na quimioterapia"

Relator – Prof.^a. Doutora Mafalda Videira

Pela presente informamos que o projecto citado em epígrafe, obteve, na reunião realizada em 12 de Outubro de 2016, parecer favorável da Comissão de Ética,

Mais se informa que o referido estudo foi autorizado pela Sra. Directora Clínica, Dra. Margarida Lucas

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética do CAML

Prof. Doutor José Pereira Miguel

COMISSÃO DE

ÉTICA DO CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA (CHLN/FMUL/IMM)

Secretariado: Ana Cristina Pimentel Neves e Patrícia Fernandes

Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90

Av. Professor Egas Moniz

1649-035 LISBOA

www.chln.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117

1769-001 LISBOA

Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 2

Anexo B - Aprovação da Comissão Nacional de Proteção de Dados



Autorização n.º 11812/ 2016

Ana Cláudia Henriques Benevides Pereira Inácio Paulino notificou à Comissão Nacional de Protecção de Dados (CNPd) um tratamento de dados pessoais com a finalidade de realizar um Estudo Clínico sem Intervenção, denominado Relação neutrófilos-linfócitos e associação com o estado nutricional em doentes com tumores sólidos metastáticos: análise prospetiva na quimioterapia .

O participante é identificado por um código especificamente criado para este estudo, constituído de modo a não permitir a imediata identificação do titular dos dados; designadamente, não são utilizados códigos que coincidam com os números de identificação, iniciais do nome, data de nascimento, número de telefone, ou resultem de uma composição simples desse tipo de dados. A chave da codificação só é conhecida do(s) investigador(es).

É recolhido o consentimento expresso do participante ou do seu representante legal.

A informação é recolhida diretamente do titular e indiretamente do processo clínico.

As eventuais transmissões de informação são efetuadas por referência ao código do participante, sendo, nessa medida, anónimas para o destinatário.

A CNPD já se pronunciou na Deliberação n.º 1704/2015 sobre o enquadramento legal, os fundamentos de legitimidade, os princípios aplicáveis para o correto cumprimento da Lei n.º 67/98, de 26 de outubro, alterada pela Lei n.º 103/2015, de 24 de agosto, doravante LPD, bem como sobre as condições e limites aplicáveis ao tratamento de dados efetuados para a finalidade de investigação clínica.

No caso em apreço, o tratamento objeto da notificação enquadra-se no âmbito daquela deliberação e o responsável declara expressamente que cumpre os limites e condições aplicáveis por força da LPD e da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de junho – Lei da Investigação Clínica –, explicitados na Deliberação n.º 1704/2015.

O fundamento de legitimidade é o consentimento do titular.



A informação tratada é recolhida de forma lícita, para finalidade determinada, explícita e legítima e não é excessiva – cf. alíneas a), b) e c) do n.º 1 do artigo 5.º da LPD.

Assim, nos termos das disposições conjugadas do n.º 2 do artigo 7.º, da alínea a) do n.º 1 do artigo 28.º e do artigo 30.º da LPD, bem como do n.º 3 do artigo 1.º e do n.º 9 do artigo 16.º ambos da Lei de Investigação Clínica, com as condições e limites explicitados na Deliberação da CNPD n.º 1704/2015, que aqui se dão por reproduzidos, autoriza-se o presente tratamento de dados pessoais nos seguintes termos:

Responsável – Ana Cláudia Henriques Benevides Pereira Inácio Paulino

Finalidade – Estudo Clínico sem Intervenção, denominado Relação neutrófilos-linfócitos e associação com o estado nutricional em doentes com tumores sólidos metastáticos: análise prospetiva na quimioterapia

Categoria de dados pessoais tratados – Código do participante; idade/data de nascimento; género; dados antropométricos; dados da história clínica; dados dados de exame físico; dados de meios complementares de diagnóstico; medicação prévia concomitante; eventos adversos

Exercício do direito de acesso – Através dos investigadores, presencialmente

Comunicações, interconexões e fluxos transfronteiriços de dados pessoais identificáveis no destinatário – Não existem

Prazo máximo de conservação dos dados – A chave que produziu o código que permite a identificação indireta do titular dos dados deve ser eliminada 5 anos após o fim do estudo.

Da LPD e da Lei de Investigação Clínica, nos termos e condições fixados na presente Autorização e desenvolvidos na Deliberação da CNPD n.º 1704/2015, resultam obrigações que o responsável tem de cumprir. Destas deve dar conhecimento a todos os que intervenham no tratamento de dados pessoais.

Lisboa, 04-11-2016





Proc. n.º 17413/ 2016 | 3

A Presidente

Filipa Calvão

Anexo C - Ferramenta de avaliação do estado nutricional: PG-SGA

CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE, EPE	 HOSPITAL DE SANTAMARIA	 Hospital Pulido Valente
Serviço de Dietética e Nutrição		
AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL AVALIAÇÃO SUBJECTIVA GLOBAL – ASG		
IDENTIFICAÇÃO DO UTENTE		
Nome: _____ NSC: _____ Idade: _____ Serviço de Internamento: _____ Cama: _____ Motivo internamento: _____ Diagnóstico: _____		Vinheta do utente
AVALIAÇÃO SUBJECTIVA GLOBAL		
1. Peso (ver quadro 1) Peso habitual e actual Peso Habitual _____ kg Peso Actual _____ kg Altura _____ m Peso (1 mês) _____ kg Peso (6 meses) _____ kg Durante as 2 últimas semanas o peso: <input type="checkbox"/> Manteve-se (0) <input type="checkbox"/> Baixou (1) [] <input type="checkbox"/> Aumentou (0)	2. Ingestão Alimentar Ingestão alimentar durante o último ano <input type="checkbox"/> Igual (0) <input type="checkbox"/> Superior (0) <input type="checkbox"/> Inferior (1) Ingestão alimentar actualmente: <input type="checkbox"/> Dieta geral, inferior ao normal (2) <input type="checkbox"/> Dieta geral, pequenas quantidades (2) <input type="checkbox"/> Apenas líquidos (3) <input type="checkbox"/> Apenas suplementos nutricionais (3) <input type="checkbox"/> Quase nada (4) [] <input type="checkbox"/> Apenas alimentação entérica ou parentérica (0)	
3. Sintomas – nas 2 últimas semanas <input type="checkbox"/> Sem problemas (0) <input type="checkbox"/> Dor _____ (3) <input type="checkbox"/> Sem apetite (3) <input type="checkbox"/> Vómitos (3) <input type="checkbox"/> Náuseas (1) <input type="checkbox"/> Diarreia (3) <input type="checkbox"/> Obstipação (1) <input type="checkbox"/> Xerostomia (1) <input type="checkbox"/> Mucosite (2) <input type="checkbox"/> Enfartamento (1) <input type="checkbox"/> Disgeusia (1) <input type="checkbox"/> Alteração do olfacto (1) <input type="checkbox"/> Disfagia (2) <input type="checkbox"/> Outros _____ (1) []		4. Capacidade Funcional – último mês <input type="checkbox"/> Sem limitações (0) <input type="checkbox"/> Algumas limitações, mas a trabalhar/activo (1) <input type="checkbox"/> Em casa, mas sentado/deitado <50 % (2) <input type="checkbox"/> Sentado ou deitado grande parte do dia (3) <input type="checkbox"/> Acamado (3) SOMA DAS CAIXAS 1 – 4 [] A
5. Patologia e sua relação com necessidades nutricionais (ver quadro 2) Diagnósticos relevantes (especifique) _____ Grau de patologia primária (assinale o mais apropriado) I, II, III, IV, V, outros _____ Idade _____		
6. Stress Metabólico (ver quadro 3) <input type="checkbox"/> Sem stress <input type="checkbox"/> Baixo stress <input type="checkbox"/> Stress moderado <input type="checkbox"/> Stress elevado SOMA QUADRO 3 [] C		7. Actividade física (ver quadro 4) SOMA QUADRO 4 [] D
SOMA TOTAL DAS CAIXAS A + B + C + D []		
AVALIAÇÃO GLOBAL (ver quadro 5)		
<input type="checkbox"/> Bem nutrido ou anabólico (SGA – A) <input type="checkbox"/> Desnutrição moderada ou suspeita (SGA – B) <input type="checkbox"/> Desnutrição grave (SGA – C)		

Recomendação de triagem nutricional: A soma da avaliação é usada para definir intervenções nutricionais específicas incluindo ensino paciente/família, controlo de sintomas incluindo intervenções farmacológicas, e intervenção apropriada de nutrientes (alimentos, suplementos alimentares, intervenção entérica ou parentérica). A intervenção mais importante inclui um bom controlo dos sintomas.
 0 – 1 Sem necessidade de intervenção actual. Reavaliar por rotina durante o tratamento
 2 – 3 Ensino paciente/família, efectuado com intervenção farmacológica adequado aos sintomas (CAIXA 3) observados ou valores laboratoriais
 4 – 8 Necessita de intervenção do dietista em conjunto com equipa multidisciplinar (médico, enfermeiro, outros), consoante manifestações indicadas na caixa 3 (sintomas)
 ≥9 Indica grandes necessidades para melhorar o controlo dos sintomas apresentados

SERVIÇO DE
DIETÉTICA E NUTRIÇÃO
Dietista: _____ **nº mec.:** _____ **Data:** ____/____/20____

Quadros e Avaliação de ASG					
Quadro 1 - Valores de perda de peso			Quadro 2 – Critérios para doença/condição		
Para determinar o <i>score</i> , use preferencialmente o peso referente à perda do último mês; só considere a perda de peso nos últimos 6 meses se não existir registo da perda de peso do último mês.					
Utilize os pontos para determinar o <i>score</i> referente à perda de peso e some 1 ponto extra, caso a perda de peso se tenha verificado nas duas últimas semanas.					
Perda de peso no último mês	Pontos	Perda de peso nos últimos 6 meses	Categoria	Pontos	
≥10 %	4	≥ 20%	Cancro	1	
5 - 9.9 %	3	10 - 19.9 %	Sida	1	
3 - 4.9 %	2	6 - 9.9 %	Caquexia pulmonar ou cardíaca	1	
2 - 2.9 %	1	2 - 5.9 %	Escaras ou fístulas	1	
0 - 1.9 %	0	0 - 1.9 %	Trauma	1	
			Idade> a 65 anos	1	
Pontos quadro 1			Pontos quadro 2		
Quadro 3 - Valores de stress metabólico					
Stress	nenhum (0)	baixo (1)	moderado (2)	elevado (3)	
Febre	sem febre	>37 e <38	≥ 38 e < 39	≥ 39	
Duração	sem febre	< 72 horas	72 horas	>72 horas	
Corticóides	sem corticóides	< 10 mg/dia	10-30 mg/dia	≥ 30 mg/dia	
			Pontos quadro 3		
Quadro 4 – Exame físico					
O exame físico inclui uma avaliação subjectiva de 3 aspectos da composição corporal: gordura, músculos e líquidos. Uma vez que o exame é subjectivo, cada aspecto é avaliado com um grau de défice. O impacto do défice muscular pontua mais que o défice da gordura. Definição de categorias: 0 = sem défice, 1+ = baixo défice, 2+ = défice moderado, 3+ = défice elevado.					
A avaliação do défice nestas categorias não é somado, mas é usado para que clinicamente se possa avaliar o défice (ou excesso de fluidos).					
Reserva de gordura			Edemas		
Prega orbitaria	0	1+	2+	3+	Edema maleolar
Prega cutânea tricipital	0	1+	2+	3+	Edema sagrado
Intercostais	0	1+	2+	3+	Ascite
Avaliação do défice global de gordura	0	1+	2+	3+	Avaliação da retenção de líquidos
Avaliação muscular			A avaliação do exame físico é determinada pela pontuação obtida de todos os défices corporais; o défice muscular tem prioridade sobre perdas de gordura ou excesso de fluidos.		
Têmporas (musculo temporal)	0	1+	2+	3+	0 = sem défice
Clavículas (peitorais e deltóides)	0	1+	2+	3+	1+ = baixo défice
Ombros (deltóides)	0	1+	2+	3+	2+ = défice moderado
Intercostais	0	1+	2+	3+	3+ = défice elevado
Escapulares	0	1+	2+	3+	
Coxa (quadricípedes)	0	1+	2+	3+	
Massa gêmeos	0	1+	2+	3+	
Avaliação global do músculo	0	1+	2+	3+	Pontos quadro 4
Quadro 5 – PG – ASG Categorias					
Classe A		Classe B		Classe C	
Categoria	Bem nutrido	Malnutrição moderada ou suspeita de malnutrição		Malnutrição severa	
Peso	Sem perda de peso ou sem edemas	5% de perda de peso num mês (ou 10% em 6 meses) Sem estabilização ou aumento de peso		a) >5% de perda de peso num mês) ou (+ 10% em 6 meses) b) Sem estabilização ou aumento de peso	
Ingestão alimentar	Sem défice ou c/aumento da ingestão	Diminuição da ingestão		Grave défice de ingestão	
Sintomas c/impacto nutricional	Nenhum ou significativo aumento	Presença de sintomas (ver caixa 3)		Presença de sintomas (ver caixa 3)	
Capacidade Funcional	Sem défice ou c/recente aumento	Défice ou deterioração recente		Grave défice funcional ou recente deterioração	
Exame Físico	Sem défice ou défice crónico c/recente melhoria	Evidente perda de tecido adiposo/muscular		Óbvios sinais de malnutrição	
			ASG (A,B ou C)		